



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES TRANSPLANTADOS**

Trabalho submetido por  
**Daniela Marques Moreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**fevereiro de 2018**



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES TRANSPLANTADOS**

Trabalho submetido por  
**Daniela Marques Moreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Maria Guilhermina Moutinho**

**fevereiro de 2018**

## Resumo

A transplantação é hoje uma modalidade terapêutica bem desenvolvida que permite aumentar a esperança e qualidade de vida de muitas pessoas que sofrem de doenças terminais resultantes da falência de órgãos e tecidos. Os doentes transplantados, são considerados doentes especiais quer antes quer depois do transplante porque estão associados a diversas patologias e morbilidades orais e sistêmicas. Estes doentes são cada vez mais frequentes nos consultórios de Medicina Dentária e cabe a estes profissionais, como parte integrante de uma equipa multidisciplinar que trabalha articuladamente, estarem particularmente atentos a essas manifestações, saber preveni-las, identifica-las, trata-las quando se enquadram na sua área de atuação, ou encaminhar o doente. Após o transplante, além de outras patologias e prescrições medicamentosas, o doente encontra-se num estado imunodeprimido e com risco acrescido para contrair infeções e desenvolver neoplasias. Na presente revisão foram abordadas algumas dessas patologias, seleccionadas tendo em conta a sua frequência e importância na saúde do doente.

Palavras-chave: *transplante de órgão; imunossupressão; manifestações orais; tratamentos dentários.*





## **Abstract**

Transplantation is now a well-developed therapeutic modality that has increased the hope and quality of life of many people suffering from diseases that result from terminal organ failure. Transplanted patients are considered special patients both before and after transplantation because they are associated with several pathologies and morbidities, both oral and systemic. These patients are becoming more and more frequent in dental offices and it is up to these professionals, as an integral part of a multidisciplinary team to work in a coordinated way, to be particularly attentive to these manifestations, to know how to prevent them, to identify them and to treat them when within their area of action, or refer the patient. After transplantation, in addition to other pathologies and drug prescriptions, the patient is in an immunodepressed state and at an increased risk for contracting infections and developing neoplasms. In the present review were approached some of these pathologies, selected taking into account their frequency and importance in the health of the patient.

Key words: *organ transplantation; immunosuppression; oral manifestations; dental treatments.*



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Transplantação .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. Sistema Imunitário .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3. Fármacos Imunossupressores e Imunossupressão.....</b>	<b>23</b>
<b>2.4. Doentes Transplantados no Consultório de Medicina Dentária .....</b>	<b>27</b>
2.4.1. Fase pré transplante .....	28
2.4.2. Fase pós transplante .....	36
2.4.3. Higiene Oral .....	42
2.4.4. Controlo do Risco Hemorrágico.....	43
<b>2.5. Manifestações Oraís.....</b>	<b>45</b>
2.5.1. Infecção pelo vírus Epstein-Barr .....	47
2.5.2. Leucoplasia Pilosa.....	48
2.5.3. Infecção por Citomegalovirus (CMV) .....	49
2.5.4. Infecção pelo vírus Herpes Simplex (HSV).....	52
2.5.5. Candidíase.....	55
2.5.6. Hiperplasia gengival .....	59
2.5.7. Mucosite .....	62
2.5.8. Doença do Enxerto contra Hospedeiro .....	64
2.5.9. Alterações Salivares: Xerostomia e Hipossalialia .....	70
2.5.10. Alterações formação Dentária e Maxilar .....	74
2.5.11. Neoplasias Secundárias .....	76
2.5.12. Carcinoma das Células Escamosas (SCC) .....	79
2.5.13. Carcinoma Basocelular (BCC) .....	82
2.5.14. Melanoma.....	83
2.5.15. Sarcoma de Kaposi.....	85
<b>3. CONCLUSÃO.....</b>	<b>87</b>
<b>4. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>89</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Osteonecrose

Figura 2. Lesões de cárie rampante nas regiões cervicais dos dentes

Figura 3. Bitewing que mostra múltiplas lesões de cárie nas zonas interproximais

Figura 4. Leucoplasia pilosa na porção lateral e dorsal da língua

Figura 5. Lesão ulcerada no palato provocada por HSV

Figura 6. Candidíase oral. (A) Candidíase pseudomembranosa. (B) Candidíase pseudomembranosa (C) Candidíase eritematosa (D) Candidíase pseudomembranosa atípica

Figura 7. Aumento do volume gengival

Figura 8. Aumento do volume gengival e má higiene oral

Figura 9. Hiperplasia fibrovascular da língua

Figura 10. Mucosite e ulceração disseminada

Figura 11. Mucosite ulcerativa

Figura 12. Ulceração multifocal e eritema na mucosa oral como manifestações de cGVHD

Figura 13. Manifestações de GVHD (A) Lesões reticulares consequentes de GVHD no palato (B) Lesões hiperqueratósicas no palato e lábios associada a eritema e ulceração

Figura 14. Esclerose orofacial (A) Formação de tecido fibrótico na mucosa com limitação de abertura (B) Fibrose miofacial com limitação de abertura

Figura 15. Manifestações mucosas de GVHD (A) Lesões liquenoides no dorso da língua (B) Estrias hiperqueratósicas no bordo lateral da língua (C) Eritema e placas liquenoides no ventre da língua (D) Eritema que envolve o dorso da língua

Figura 16. Lesões de GVHD no ventre e lateral da língua

Figura 17. Lesões ulceradas no lábio por GVHD

Figura 18. Mucocelo no palato

Figura 19. Hipoplasia de esmalte

Figura 20. Carcinoma das Células Escamosas

Figura 21. Úlcera de SCC na margem direita da língua

Figura 22. SCC (A) Lesão ulcerada e endurecida removida por biópsia excisional (B) recorrência de malignidade

Figura 23. Manifestações do Carcinoma das Células Basais

Figura 24. Manifestações de SK na gengiva

Figura 25. Manifestações de SK no pescoço

Figura 26. Melanoma *in situ* no lábio inferior

Figura 27. Melanoma invasivo no palato

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACV – Aciclovir  
aGVHD – Doença Enxerto Contra Hospedeiro aguda  
AHA – American Heart Association  
APC – Células apresentadoras de antígenos  
APTT – Tempo de protrombina parcial ativada  
ASS – Ácido Acetilsalicílico  
ASST – Autoridade para Serviços de Sangue e Transplantação  
BCC – Carcinoma Basocelular  
CBC – Contagem sanguínea completa / hemograma  
cGVHD – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro crónica  
CMV – Citomegalovirus  
CsA – Ciclosporina A  
CTL – Linfócitos T Citotóxicos  
CTLA-4 – Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4  
DTL – Reação de hipersensibilidade retardada  
FCV – Famciclovir  
GFR – Rácio de Filtração Glomerular  
GVHD – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro  
HLA – Antígenos de Leucócitos Humanos  
HPV – Vírus do Papiloma Humano  
HRSA – Health Resources and Services Administration  
HSCT – Transplante de células hematopoiéticas  
HSV – Vírus do Herpes Simplex  
IgG – Imunoglobulina G  
IL-2 – Interleucina 2  
INR – Índice Internacional Normalizado / Razão Normalizada Internacional  
I.V. – intravenosa  
MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade  
MIC – Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain  
MNZ - Metronidazol  
NHL – Linfoma Não-Hodgkin  
PT – Tempo de protrombina

SA – Síndrome de Alport  
SCC – Carcinoma das células escamosas  
SK – Sarcoma de Kaposi  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SNT – Sistema Nacional de Transplantes  
S-OHI – Índice de Higiene Simplificado  
SS – Síndrome de Sjogren  
TCR – Recetores de células T  
VACV – Valaciclovir



## **1. INTRODUÇÃO**

A transplantação foi um dos grandes progressos do século XX. A terapia com recurso a transplante, que permite a substituição de órgãos ou tecidos em estado terminal ou afetados por doenças crónicas incapacitantes por outros em bom estado de funcionamento, tem permitido melhorar a qualidade de vida de muitas pessoas bem como a esperança de vida a médio e longo prazo (Guggenheimer, Egthesad & Stock, 2003).

Com os desenvolvimentos dos últimos anos na área dos transplantes, técnicas cirúrgicas e tecnológicas bem como da farmacologia referente à imunossupressão é cada vez mais frequente encontrar pacientes transplantados nos consultórios dentários (Fabuel, Esteve & Pérez, 2011).

Por outro lado, o médico dentista é hoje um dos elementos de uma equipa multidisciplinar que tem como objetivo acompanhar o doente de uma forma integrada e proporcionar-lhe os tratamentos mais adequados contemplando as áreas da saúde relevantes à sua condição, na qual se inclui a Medicina Dentária (Guggenheimer et al, 2003).

Esta associação é bilateral, justificada porque, se por um lado a condição do doente interfere na abordagem no consultório de Medicina Dentária, por outro, a própria condição dentária pode condicionar o sucesso da terapia com transplantes e até a vida do próprio doente. O médico dentista desempenha ainda um papel ativo na prevenção, despiste e tratamento de algumas condições que podem afetar a cavidade oral ou manifestarem-se através desta.

Além dos efeitos colaterais da terapia em transplantados, é importante não esquecer que estes doentes apresentam ainda morbilidades e patologias relacionadas ou não com aquela que motivou a substituição de determinado órgão, o que faz com que estes doentes constituam um desafio para o médico dentista.

É importante que se estabeleça uma relação próxima e uma comunicação continua com o médico assistente que o acompanha a respeito das suas patologias e terapêutica com recurso a transplante para que possam ser elaborados planos de tratamento e programas de acompanhamento adequados ao estado de saúde exigente em que o doente se encontra (Cerveró, Bagán, Soriano & Roda, 2008).

Conclui-se por isso que é cada vez mais importante que os médicos dentistas e profissionais de saúde oral estejam a par das necessidades particulares e condição vulnerável deste grupo de pacientes (NIH Publication, 2016).

Esta temática, apesar de cada vez mais presente atualmente continua contudo a ser um tema pouco conhecido para muitos profissionais de saúde, nomeadamente no contexto da Medicina Dentária, especialmente no que toca à identificação das manifestações e patologias colaterais ao tratamento com transplante, sendo ainda uma temática pouco abordada a nível curricular. Como resultado, existem poucos médicos dentistas capazes de compreender e agir perante este tipo de achados clínicos (Treister, Duncan, Cutler & Lehmann, 2012).

O objetivo desta revisão é ajudar a esclarecer os efeitos colaterais da terapia com recurso a transplantes a curto, médio e longo prazo, discriminar as patologias associadas mais frequentes quer antes, quer depois da transplantação, enfatizando as suas manifestações clínicas e formas de abordagem, bem como ajudar a ajustar as formas de tratamento e precauções necessárias personalizadas a esta parcela de doentes.

A metodologia para a elaboração desta monografia consistiu na revisão bibliográfica de documentos que se relacionam com o tema proposto. Foram realizadas pesquisas a partir de artigos científicos encontrados em bancos de dados como Pubmed/Medline, SciELO, Wiley Online Library, páginas web e livros da área.

Palavras-chave: *transplante de órgão, imunossupressão, manifestações orais, tratamentos dentários.*

## **2.1. Transplantação**

A transplantação é uma modalidade terapêutica que consiste na substituição, de células, tecidos ou órgãos em estado terminal, por transferência de outros funcionais, os enxertos, de um organismo, o organismo dador, para um outro organismo, o organismo recetor, com recurso a uma intervenção cirúrgica (Arosa, Cardoso & Pacheco, 2012; Organ Donation Statistics, s.d.).

A Transplantação como a conhecemos hoje é um tema da Medicina relativamente recente. Apenas no século XX é que se verificou um crescimento exponencial e desenvolvimentos significativos desta área que permitiram que se tornasse na solução para casos terminais como a conhecemos hoje. Contudo, os primeiros passos remontam ao ano de 400 a.C., altura em que se começou por fazer pequenos transplantes com enxertos de pele para reconstrução de zonas periféricas do corpo como narinas e orelhas (Nappalli & Lingappa, 2015).

A título de curiosidade, o transplante de córnea, apesar de ser dos menos mencionados quando se aborda esta temática, foi um dos primeiros passos a ser dado nesta matéria, com a realização do primeiro transplante no ano de 1905 (Organ Donation Statistics, s.d.). Mais tarde, já em 1954, Joseph Murray ganha o Prémio Nobel da Medicina por concretizar, juntamente com a sua equipa no Hospital Peter Bent Brigham, Boston, o primeiro transplante renal entre dois irmãos gémeos monozigóticos (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Em 1963 teve lugar o primeiro transplante de fígado e pulmão por Thomas Starzl e James Hardy (Universidade de Mississippi), respetivamente, e três anos depois, em 1966, Paul Terasaky e Kissmeyer-Nielsen (UCLA – Universidade de Califórnia, Los Angeles), propõe um método que permite perceber se um dador e um recetor são compatíveis pela deteção da presença de anticorpos no recetor contra antigénios do órgão que vai receber, que hoje é conhecido como análises de reação cruzada (Arosa et al, 2012).

A possibilidade de sobrevivência para doentes cardíacos terminais chegou em 1967 através da equipa de Christian Barnard, que realizou na África do Sul, o primeiro transplante de coração com um dador humano (não vivo) (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Pouco tempo depois, em 1972, com os avanços farmacológicos que acompanharam a transplantação, Jean-François Borel, um bioquímico suíço, formula a Ciclosporina A, fármaco que serve para suprimir o sistema imunitário. A Ciclosporina passou a ser aplicada em contexto clínico nos finais da mesma década e é até hoje um fármaco amplamente utilizado nesta categoria de doentes (Arosa et al, 2012). Também Roy Caune contribui para a farmacologia da imunossupressão com o desenvolvimento da Azatioprina (Tizo & Macedo, 2015).

Mais tarde, já em 1987, acrescentou-se à lista dos agentes imunossupressores o Tacrolimus, que passou a ser usado neste contexto na década de 90 (Arosa et al, 2012). A partir daí, foram sendo desenvolvidos outros imunossupressores como Sirolimus, Micofenolato Mofetil, Everolimus, entre outros. Willard Goodwin acrescentou os corticosteroides à terapia de imunossupressão por conseguir demonstrar que estes compostos têm um papel eficaz na rejeição aguda dos enxertos. (Tizo & Macedo, 2015)

Apesar de todos os progressos que foram tendo lugar ao longo do tempo, a pedra basilar na compreensão dos mecanismos imunes da transplantação que ditam a rejeição dos enxertos apenas foi explicada em 1980 por Jean Dausset, que descobriu o sistema MHC (HLA, no humano).

Com todos os passos dados nesta área, houve necessidade de criar regulamentações para controlo desta prática clínica e esclarecer a forma como poderiam os tecidos e órgãos ser usados como enxertos. Assim foram criados em 1997 a Lei dos Transplantes e o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) (Tizo & Macedo, 2015).

A Autoridade para Serviços de Sangue e Transplantação (ASST) é o sistema a que compete garantir a qualidade e segurança dos enxertos que serão transplantados, bem como a colheita, armazenamento e distribuição dos mesmos (ASST, 2011). A ASST foi criada a partir do Decreto Regulamentar nº67/2007 e é um serviço que pertence ao Ministério da Saúde (Diário da República, 2010).

Tendo em conta o tecido ou órgão transplantado, os transplantes podem ser de grosso modo categorizados em transplantes de medula óssea ou células hematopoiéticas e transplantes de órgãos sólidos, como os transplantes de coração, rim, pulmão, fígado, pâncreas e intestino. Além dos já referidos podem ainda ser transplantados uma série de outros tecidos como córnea, pele, válvulas cardíacas, tendões, sengue, ou plaquetas, e a partir de 2014 passou também a ser também possível o transplante de mãos e porções faciais. (Fabuel et al, 2011; Nappalli & Lingappa, 2015; Organ Donation Statistics, s.d.).

De acordo com a relação que existe entre o organismo dador e o organismo recetor, é também atribuída uma designação aos diferentes tipos de transplantes e enxertos.

São denominados transplantes autólogos ou autotransplantes aqueles em que dador e recetor são o mesmo organismo e por isso o enxerto é próprio do organismo que o vai receber, denominando-se autogénico (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Um exemplo de autotransplante é o caso da transferência de pele de uma zona do corpo sã para outra afetada no tratamento de doentes parcialmente queimados (Arosa et al, 2012).

No caso dos transplantes isogénicos ou isotransplantes, dador e recetor são geneticamente semelhantes e o tecido transplantado denomina-se isoenxerto, como no caso de transplantes entre gémeos monozigóticos (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Os transplantes alogénicos ou alotransplante, com enxertos alogénicos, são os mais comuns. Um transplante recebe a designação de transplante alogénico quando dador e recetor são geneticamente diferentes, pertencendo contudo à mesma espécie (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Os xenotransplantes ou transplantes xenogénicos são aqueles em que dador e recetor não pertencem à mesma espécie. Estes tipos de enxertos são chamados de xenogénicos (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Os xenotransplantes, por apresentarem diferenças genéticas e moleculares maiores comparativamente a todos os outros, estão associados a rejeições mais agressivas (Arosa et al, 2012).

Existe ainda um outro tipo de transplante em que as novas células e tecidos são originários do cordão umbilical (Fabuel et al, 2011).

Segundo a Health Resources and Services Administration (HRSA), uma entidade da responsabilidade do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América, só em 2016 foram feitos mais de 33600 transplantes, em que as maiores fatias correspondem por ordem decrescente a transplante de rim, fígado e coração. Infelizmente as listas de espera continuam extensas com um número que se estende até às 116000 pessoas contabilizadas em Agosto de 2017, enquanto que o número de dadores tem-se mantido mais ou menos estável.

A mesma fonte estima que cerca de 20 pessoas morrem todos os dias por falta de um dador compatível e adianta ainda que apenas 3 em 1000 falecidos, morrem em condições favoráveis a poderem doar órgãos para transplantação. (Organ Donation Statistics, s.d.)

Apesar de os dadores poderem ser vivos ou cadáveres, os transplantes com enxertos provenientes de dadores não vivos estão associados a maiores níveis de morbilidade (Tizo & Macedo, 2015).

Com estes resultados, facilmente se conclui que existe uma escassez de órgãos para o número de recetores em lista de espera. Neste sentido, é fundamental que se encontrem alternativas para esta problemática. A solução tem passado pelo recurso a dadores marginais e órgãos provenientes de dadores não humanos. No entanto, estas formas de conseguir uma maior disponibilidade de órgãos não são uma solução absoluta porque, se por um lado atenuam o problema da oferta de órgãos e tecidos, por outro estão associados a maiores taxas de rejeição ou de insucesso por falência orgânica ou tecidual (Arosa et al, 2012).

## **2.2. Sistema Imunitário**

Foi nos anos 40 do século XX que Medawar concluiu que a transplantação se relaciona intimamente com a imunologia (Arosa et al, 2012).

O sistema imunitário é um dos sistemas constituintes do organismo que tem como finalidade protegê-lo de agressões várias através de diversos mecanismos como fagocitose, libertação de elementos citotóxicos ou mediadores inflamatórios e ativação de outras células imunes como linfócitos T e B que vão atuar na elaboração de uma resposta imunitária específica. Deste sistema fazem parte as células e moléculas imunes mas também os órgãos e estruturas de barreira como pele e mucosas (Crunivel et al, 2010).

Medawar concluiu ainda que o sistema imunitário tinha a capacidade de triar o que pertence ou não àquele organismo, isto é o mesmo que dizer que quando um dador e um recetor são geneticamente diferentes são desencadeados uma série de mecanismos mediados pelo sistema imunitário do organismo recetor que têm a finalidade de rejeitar aquele corpo estranho. (Arosa et al, 2012)

As rejeições dos enxertos podem ser classificadas em hiperagudas, agudas ou crónicas de acordo com o período que decorreu entre a cirurgia de transplante e a rejeição mas também considerando as características histopatológicas do enxerto no período de rejeição (Arosa et al, 2012).

A rejeição hiperaguda centra-se nas primeiras 24 horas após a transplantação e é característico deste tipo de rejeição a oclusão trombótica da irrigação do órgão transplantado. O que causa a rejeição hiperaguda é a presença de anticorpos do indivíduo recetor, sobretudo imunoglobulinas G (IgG), no momento do transplante, anticorpos esses que se ligam ao endotélio vascular do enxerto provocando alterações no mesmo e que culminam na sua oclusão. Para evitar este tipo de rejeição é preciso analisar o doente com recurso a exames de compatibilidade para verificar se existe ou não anticorpos contra o possível enxerto (Arosa et al, 2012).

Outra causa deste tipo de rejeição pode estar nos erros de anastomose dos vasos que vão irrigar o órgão, nomeadamente nos de baixo calibre. Apesar de raro, ocorre mais em crianças porque os vasos são mais pequenos. A oclusão arterial também pode ser causada por elevadas doses de imunossuppressores, nomeadamente Ciclosporina A (CsA), com uma prevalência em torno dos 7% (Tizo & Macedo, 2015).

Por sua vez, a rejeição aguda ou humoral ocorre geralmente após a primeira semana que sucede o transplante mas pode estender-se durante os primeiros meses. É caracterizada por lesões que afetam o parênquima do enxerto e vasos responsáveis pela sua irrigação. É sobretudo mediada por linfócitos T produzidos após o transplante, que incluem células  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  e  $CD8^+$  CTL que desencadeiam a produção de citocinas e elementos inflamatórios contra antígenos do enxerto provocando nele lesões que concluem na sua rejeição (Arosa et al, 2012; Fabuel et al, 2011; Nappalli & Lingappa, 2015).

A rejeição crónica é atualmente a principal causa de insucesso da terapia com transplantes, responsável por 25-65% das rejeições que ainda se verificam. Pode ocorrer ao longo dos primeiros 5 anos que seguem a transplantação e é causada por lesões inflamatórias pouco ou moderadamente severas mas que vão ocorrendo de forma repetida e persistente desencadeadas por infiltrações constantes de leucócitos no órgão, lesões vasculares, alterações na matriz extracelular e arteriosclerose do enxerto que continuamente e em conjunto representam falências na função do órgão que foi enxertado (Arosa et al, 2012).

São sinais e sintomas deste tipo de rejeição febre, hipertensão, dor, edema e os transplantados renais podem ainda apresentar redução do volume urinário e aumento da creatinina (Tizo & Macedo, 2015).

As lesões da matriz extracelular, para além dos danos imediatos que o órgão sofre e alteração da sua função, facilitam ainda a migração de mais leucócitos, citocinas, mediadores inflamatórios, neutrófilos e radicais livres para o enxerto, promovendo o processo de rejeição. Exemplos práticos de rejeição crónica podem ser dados como a atrofia tubular e isquemia glomerular em transplantados renais, fibrose das vias biliares em transplantados hepáticos e atrofia dos bronquíolos em recetores de pulmão (Arosa et al, 2012).

A resposta imune desencadeada pelo organismo recetor contra um enxerto alogénico, que tem como consequência prática a rejeição do enxerto e falha da terapia com recurso a cirurgia de transplantação, é fundamentalmente mediada pelas células T ou linfócitos T que provêm das células tronco pluripotentes da medula e acabam o seu processo de diferenciação no timo. (Arosa et al, 2012; Júnior et al, 2010; Nappalli & Lingappa, 2015).

Estas células têm a capacidade de reconhecer o enxerto como não próprio graças aos antígenos que este exhibe (Nappalli & Lingappa, 2015).



As células T têm uma porção de ligação que se chama recetor de células T (TCR) que reconhece os antígenos quando estes se encontram associados a outras células, as células apresentadoras de antígenos (APC), que como o nome indica, apresentam os antígenos aos linfócitos T (Arosa et al, 2012).

Exemplo de células APC são os macrófagos e células dendríticas (Arosa et al, 2012).

As células dendríticas são células que residem em tecidos periféricos e são de dois tipos: imaturas, que são as primeiras a chegar ao local da infeção e especializadas na captura dos antígenos, e as maduras que têm a função de apresentação; já os macrófagos apresentam três tipos de funções: reparação, regulação e apresentação de antígenos (Crunivel et al, 2010).

Tanto os macrófagos como as células dendríticas provêm da diferenciação de outras células imunitárias, os monócitos (Crunivel et al, 2010).

Os antígenos são moléculas cruciais que denunciam os enxertos como estranhos. No contexto da terapia com transplantes, estes antígenos recebem o nome de aloantígenos ou xenoantígenos, caso se trate de um alotransplante ou de um xenotransplante, respetivamente (Arosa et al, 2012).

Os antígenos provocam a produção de anticorpos no recetor que na mesma linha se denominam anticorpos alorreativos ou anticorpos xenorreativos (Arosa et al, 2012).

Os órgãos ou tecidos transplantados possuem antígenos maiores e antígenos menores. Os antígenos maiores são responsáveis pela resposta mais efetiva e significativa do sistema imune do hospedeiro contra o enxerto. Estes antígenos pertencem ao Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) que no ser humano tem o nome de Sistema de Antígenos de Leucócitos Humanos (HLA) (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Os genes percursores de HLA exibem um grande polimorfismo e por isso é difícil encontrar dadores e recetores compatíveis (Arosa et al, 2012).

Os antígenos mais significativos na transplantação são os HLA-A, HLA-B e classe II HLA-DR (Nappalli & Lingappa, 2015).

Os antígenos menores consistem em péptidos que derivam dos antígenos maiores e podem fazer com que, mesmo que um dador e um recetor sejam compatíveis, possa ainda assim haver rejeição do enxerto (Arosa et al, 2012).

Além dos antígenos maiores e menores, existe um outro grupo de antígenos que se chama MIC (Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain) que controla proteínas de choque térmico que respondem ao choque térmico, stresse celular e lesões provocadas por ciclos de isquemia e reperfusão, que só por si podem levar de igual forma à rejeição dos enxertos por provocarem lesões no órgão (Arosa et al, 2012).

Existe ainda o sistema de grupos sanguíneos ABO que não pode ser ignorado e exige que haja uma dessensibilização prévia para que o enxerto não seja rejeitado por incompatibilidade sanguínea (Arosa et al, 2012).

O reconhecimento dos antígenos pode ser feito através de um mecanismo direto ou indireto (Arosa et al, 2012).

Na via direta do reconhecimento, as células APC do dador presentes no enxerto migram para os órgãos linfáticos secundários onde se encontram as células T e ligam-se à sua porção TCR (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

No caso da via indireta, o que acontece é que as células APC do indivíduo que recebe o transplante fagocitam moléculas do MHC do enxerto e exibem-nas na sua membrana de modo a poderem ser reconhecidas pelos linfócitos T (Arosa et al, 2012).

Ao identificarem a presença do corpo estranho através de uma destas vias, os linfócitos T são ativados e diferenciam-se em células efectoras que migram para o enxerto (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

As células efectoras (linfócitos T ativados) vão ser responsáveis pela condução da resposta imunológica, bem como pela síntese de quantidades ótimas de interleucina-2 (IL-2) e outras citocinas que culminam na rejeição do órgão ou tecido transplantado (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

As células T não são todas iguais. Existem dois grandes grupos de células T que medeiam todos estes processos imunológicos, as T CD4<sup>+</sup> ou auxiliares e T CD8<sup>+</sup> (Arosa et al, 2012).

As células T CD4<sup>+</sup> produzem citocinas e atacam o enxerto através de uma série de reações que se assemelham a uma reação de hipersensibilidade retardada (DTL) (Arosa et al, 2012).

As células T CD8<sup>+</sup>, que são ativadas pela via direta e se diferenciam em linfócitos T citotóxicos (CTL), atacam o enxerto destruindo as suas células de uma forma direta. O seu mecanismo de atuação é muito específico por ter como base a identificação de aloantígenos (Arosa et al, 2012).

A partir da análise e estudo dos linfócitos, tem-se vindo a consolidar a hipótese que os T CD8<sup>+</sup> ativados pela via direta e que se diferenciam em CTL têm um papel mais preponderante na rejeição aguda enquanto que os T CD4<sup>+</sup> veem a sua atuação mais direcionada para as rejeições crónicas (Arosa et al, 2012).

Algumas das células T vão ainda diferenciar-se em células de memória na perspetiva de otimizar e acelerar a resposta imune no caso do mesmo antigénio voltar a invadir o organismo.

A ativação, regulação e finalização da atividade das células T é mediada por moléculas co-estimuladoras que podem ser elementos e moléculas solúveis ou células reguladoras acessórias que atuam de forma equilibrada entre si e que se ligam a recetores que estão na superfície dos linfócitos. Desses recetores destacam-se o CD28 e CD152 ou CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) (Arosa et al, 2012).

Os recetores CD28 estão sempre presentes na superfície dos linfócitos e servem para mediar a iniciação, atividade dos linfócitos T e estimular a produção de IL-2 e outras citocinas (Arosa et al, 2012).

O recetor CTLA-4 apenas se torna disponível após a ativação da célula porque é um regulador negativo. Inibe a produção de IL-2 e a continuação do ciclo celular (Arosa et al, 2012).

As células T, são desativados por apoptose, anergia ou supressão (Nappalli & Lingappa, 2015).

Depois de compreender os mecanismos naturais do sistema imunitário contra corpos que não exibem as mesmas características antigénicas que o organismo e por isso catalogados por ele como corpos estranhos, torna-se óbvio que é necessário tentar estabelecer correspondências entre dadores e recetores de modo a que tenham o maior número de semelhanças possíveis entre os seus antigénios maiores e menores, mas também inibir estes mecanismos para que o enxerto, fundamental à sobrevivência e manutenção da qualidade de vida do hospedeiro, tenha possibilidades de sobreviver enquadrado no novo organismo (Arosa et al, 2012).

Com a perspetiva de estabelecer o grau de compatibilidade entre um dador e um recetor, são feitos uns testes que no geral têm o nome de diagnóstico de alossensibilização e que se estendem por três fases. Numa primeira fase, antes do transplante, analisa-se o soro do individuo que vai receber o transplante para ser comparado com um conjunto de HLA conhecido e tabelado por serem antigénios de maior relevo nesta matéria e é-lhe atribuída uma percentagem que considera a

quantidade de antígenos contra os quais o paciente vai reagir, permitindo excluir logo todos os doadores que possuam esses antígenos (Arosa et al, 2012).

Depois, quando já está proposto um possível doador, é realizada uma prova específica de compatibilidade que tem o nome de prova cruzada ou *crossmatch*. Por último e depois da transplantação é avaliada a presença de anticorpos contra o enxerto que serve para regular a imunossupressão necessária em cada caso (Arosa et al, 2012).

Estes testes têm como principal objetivo conseguir a melhor tolerância possível do hospedeiro ao enxerto. A tolerância é uma meta fundamental na transplantação por ser a base do sucesso da terapia, definida como um equilíbrio no qual o enxerto não se vê comprometido pelo sistema imune do hospedeiro mesmo quando o sistema imunitário deste não se encontra intensamente reprimido. Quanto mais tolerante for um indivíduo ao transplante que recebe, com mais segurança se pode reduzir a terapêutica imunossupressora sem prejuízo de rejeição e assim diminuir a incidência e severidade dos efeitos colaterais da mesma (Arosa et al, 2012).

## 2.3. Fármacos Imunossupressores e Imunossupressão

O avanço do desenvolvimento dos fármacos imunossupressores, parte associada da terapia com transplantes, tem vindo a permitir que se verifiquem menos rejeições e por isso têm ajudado a sobrevivência e integração dos enxertos no novo organismo o que se traduz no crescente sucesso desta solução terapêutica (Organ Donation Statistics, s.d.).

Estes fármacos têm como objetivo inibir o sistema imunitário do recetor de forma a que os mecanismos de rejeição contra o enxerto não sejam acionados ou se o forem, que sejam reprimidos a tempo de não provocarem a rejeição do órgão ou tecido transplantado. Se a resposta imune não for devidamente controlada, existe forte probabilidade de se verificar a rejeição do enxerto (Arosa et al, 2012).

Os imunossupressores têm-se vindo a mostrar bastante eficazes na prevenção das rejeições hiperaguda e aguda, mas não tanto no que toca às rejeições crónicas (Arosa et al, 2012; Fabuel et al, 2011).

A terapia imunossupressora costuma ser uma associação de agentes imunodepressores: um corticosteroide (Prednisolona) com um ou dois fármacos imunossupressores propriamente ditos. Esta associação permite administrar doses mais reduzidas de cada fármaco, reduzindo a intensidade dos efeitos colaterais de cada um, mas conservando o grau de imunossupressão pretendido (Georgakopoulou, Achdari & Afentoulide, 2011).

Os fármacos imunossupressores dividem-se em dois grandes grupos e são eles os inibidores da calcineurina (CsA, Tacrolimus) e os antiproliferativos (Azatioprina, Micofenolato Mofetil, Sirolimus/Rampamicina) (Arosa et al, 2012).

Os inibidores da calcineurina atuam inibindo a proteína fosfatase ativada pela calcineurina e assim inibem a síntese de IL-2, impedindo a função das células T (Tizo & Macedo, 2015).

O Tacrolimus (1mg/Kg/dia), apesar de apresentar uma eficácia superior à CsA (10mg/Kg/dia) em 10-100 vezes, é menos específico, por isso a sua ação é menos controlada (Nappalli & Lingappa, 2015; Tizo & Macedo, 2015).

Os antiproliferativos impedem a proliferação dos linfócitos T em resposta à

IL-2. Atuam condicionando a mitose e proliferação celular por inibição da produção de nucleotídeos de purina que entram na formação dos linfócitos T e B (Arosa et al, 2012; Tizo & Macedo, 2015).

O Micofenolato de Mofetil é muitas vezes visto como uma alternativa à Azatioprina por estar associado a menos efeitos colaterais (NHI Publication, 2016).

A terapia com fármacos imunossupressores, apesar de suprimir a medula óssea e provocar uma leucopenia imprescindível à sobrevivência dos enxertos alogénicos, apresenta, como outras prescrições medicamentosa, efeitos colaterais tanto sistémicos como orais. Os efeitos secundários desta terapêutica são diversos nomeadamente problemas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, pancreatite, perda de massa óssea, trombocitopenia com aumento do risco hemorrágico, alterações na tensão arterial, dores articulares, alterações da mucosa oral (eritema, ulceração, estomatites), anemia, dificuldades de cicatrização, hiperlipidémia, hipercolesterolemia e alterações metabólicas como diabetes. A nefrotoxicidade afeta transplantados renais com maior gravidade e frequência e pode ainda vir a precipitar problemas cardiovasculares (Tizo & Macedo, 2015).

A hiperplasia gengival é outro efeito secundário importante e frequente que pode ser associado à terapêutica com imunossupressores, sobretudo a CsA (NIH Publication, 2016; Tizo & Macedo, 2015).

Os corticosteroides são outro grupo de fármacos que são parte da terapia imunossupressora que protege o enxerto. A Prednisolona é o corticoide usado neste tipo de casos, mas por si só é insuficiente para alcançar o grau de imunossupressão necessário quando se recebe um enxerto alogénico e por isso a sua prescrição é concomitante com outros imunossupressores (Georgakopoulou, 2011).

O cortisol é fundamental à função do organismo, nomeadamente no metabolismo de macromoléculas, função neurológica e integridade vascular, mas em excesso, para além de inibir o sistema imunitário, altera a atividade muscular, renal, impede a formação de colagénio e o *turn over* ósseo que pode desencadear problemas como osteoporose (Tizo & Macedo, 2015). Outros efeitos colaterais associados aos corticoides são o aumento da glicémia, alterações humorais, supressão adrenal (supressão das glândulas adrenais), atrasos de cicatrização e hiperplasia gengival (NIH Publication, 2016).

A supressão adrenal tem como consequência o facto de poder complicar tratamentos médicos e dentários, nomeadamente aqueles que se preveem mais

invasivos, podendo o doente passar por uma crise adrenal. Um outro efeito colateral que pode surgir da toma prolongada de corticosteroides é o efeito de cara de lua que se caracteriza por deposição de tecido adiposo na face. Associados à fisionomia de cara de lua podem ser encontrados achados clínicos como lesões e mordeduras na mucosa jugal e língua (NIH Publication, 2016).

Existem ainda imunossupressores monoclonais (ex.: OKT3) e policlonais (ex.: ATL e ATG). Consistem em globulinas específicas para linfócitos e são usados contra a rejeição aguda quando se verifica resistência a corticosteroides, sendo que os primeiros são preferíveis aos segundos por serem mais puros. Os anticorpos monoclonais não causam nefrotoxicidade como a maioria dos outros imunossupressores mas podem apresentar como efeitos colaterais problemas gastrointestinais, febres, mialgia e edema pulmonar e cerebral, apesar de raro (Tizo & Macedo, 2015).

A supressão imune acarreta ainda um risco aumentado para contrair infeções e neoplasias, nomeadamente linfomas (Arosa et al, 2012; Fabuel et al, 2011).

A terapia medicamentosa com imunossupressores acompanhará o doente para toda a vida, no entanto a dosagem e o grau de imunodepressão pode ir diminuindo ao longo do tempo se o estado clínico do paciente o permitir.

Neste sentido, um dos objetivos futuros neste tema passará pelo desenvolvimento farmacológico de agentes imunossupressores mais específicos ou substituição da terapia com recurso a supressão imune, sobretudo a não específica, de forma a melhor controlar ou até mesmo evitar todas as patologias e morbilidades associadas ao estado de imunossupressão, algumas delas referidas nesta revisão. Outra proposta para uma resposta alternativa à imunossupressão é que se consiga alcançar, por meio de avanços científicos e tecnológicos, um grau de tolerância de tal forma satisfatório que o doente transplantado consegue integrar o enxerto sem recurso a terapia imunossupressora ou terapia imunossupressora leve. Em teoria, esta condição seria possível por deleção seletiva dos recetores de linfócitos específicos para aloantígenos ou anergia desses linfócitos ativados por manipulação dos elementos reguladores de linfócitos (Arosa et al, 2012).





## **2.4. Doentes Transplantados no Consultório de Medicina Dentária**

Tem-se assistido a uma crescente reconhecimento da área da Medicina Dentária como uma parte importante no plano terapêutico destes doentes e por esta razão tem vindo a ser integrada no contexto de uma equipa multidisciplinar que visa proteger o melhor interesse do doente e proporcionar-lhe os melhores e mais adequados tratamentos personalizados à condição de cada um (NIH Publication, 2016).

Estes doentes apresentam necessidades distintas, necessidades essas que requerem planos de tratamento com abordagens e objetivos diferenciados. Esta personalização das abordagens terapêuticas vai depender se o doente se encontra numa fase pré ou pós transplante e do seu estado de saúde oral e geral, bem como queixas, manifestações e achados clínicos que apresenta no momento em que comparece na clínica de Medicina Dentária.

Estas abordagens direcionadas são fundamentais para a melhoria da saúde e qualidade de vida destes doentes, reduzindo morbilidades e patologias associadas à condição vulnerável em que se encontram (NIH Publication, 2016).

Uma história clínica completa e detalhada é sempre um bom princípio para o acompanhamento de qualquer doente, mas nos doentes transplantados é imperioso, quer antes quer depois da transplantação.

#### 2.4.1. Fase pré transplante

Antes da realização do transplante, o doente é visto por uma equipa integrada e multidisciplinar que avalia o seu estado de saúde e o médico dentista faz ou deverá fazer parte da mesma. Atualmente, as infeções dentárias são um fator que pode condicionar o cancelamento da cirurgia para transplantação ou adiamento da mesma, uma vez que a doença oral não tratada está associada a um risco aumentado de infeção e sepsia. Deste modo, muitos são os centros de transplante (cerca de 80%) que requerem uma avaliação com o médico dentista como requisito para validação de transplantes (Guggenheimer, Eghtesad, Close, Shay & Fung, 2007; NIH Publication, 2016).

Nesta fase, o objetivo principal será eliminar todos os possíveis focos de infeção encontrados na cavidade oral tanto quanto possível. Para isso, o paciente deve ser submetido a uma avaliação oral e dentária minuciosa e o médico assistente deve ser informado do diagnóstico do médico dentista.

Nesta avaliação, deve ser elaborada uma história clínica o mais detalhada possível, que contenha todas e quaisquer patologias de que o doente é portador, bem como as prescrições medicamentosas às quais está submetido, incluindo os fármacos, dosagens e frequência de toda a medicação. Com vista a elaborar um documento clínico o mais fiável possível, se for necessário, o doente deve ser solicitado a levar na próxima consulta uma lista das prescrições farmacológicas (NIH Publication, 2016).

Estes doentes estão frequentemente sob influência de muita medicação. A título de exemplo, anticoagulantes, anti agregantes, beta bloqueadores/bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, entre outros; medicação essa que tem ou pode ter consequências diretas ou indiretas na sua saúde oral bem como condicionar os tratamentos aplicados no consultório de Medicina Dentária (NIH Publication, 2016).

Antes da realização do transplante, os pacientes encontram-se numa situação debilitada que advém da patologia crónica incapacitante ou terminal de certos órgãos e por isso apresentam uma série de patologias consequentes dessa condição (NIH Publication, 2016).

Os rins, pertencentes ao trato urinário, desempenham uma série de funções importantes que se relacionam com diversas funções a cargo de outros sistemas, a salientar a excreção de produtos metabólicos, controlo de eletrólitos no organismo,

equilíbrio de pH, controlo das concentrações de água, funções reguladoras da renovação mineral de tecidos inorgânicos, síntese de vitamina D, controlo da pressão arterial e regulação de elementos sanguíneos (Cervero et al, 2008).

Consequentemente, pacientes portadores de patologia renal crónica severa ou terminal frequentemente são afetados por outras como diabetes, infeções fúngicas como candidíase, intoxicação por metabólitos não excretados, hipertensão, elevado risco hemorrágico, problemas cardíacos, vasculares, gastrointestinais, pulmonares e ao nível do sistema nervoso central (SNC) (Cerveró et al, 2008; NIH Publication, 2016).

Dentro dos distúrbios gastrointestinais incluem-se vômitos e náuseas que se prolongados no tempo podem vir a causar desgaste por erosão das superfícies mucosas, dentárias e da língua (Cerveró et al, 2008).

A nível oral a doença manifesta-se através de alterações da estrutura tanto dos tecidos moles como do osso alveolar, doença periodontal com perda severa de inserção dentária, halitose e sabor metálico, respiração oral por dificuldades respiratórias, alteração das glândulas salivares e xerostomia. Por vezes podem ainda ser encontradas estomatites dolorosas que surgem na mucosa nas zonas laterais da língua que se tratam com o reequilíbrio da uremia do organismo porque é o fator etiológicos (Cervero et al, 2008).

Apesar das patologias orais associadas, estes pacientes apresentam uma baixa incidência de cárie, provavelmente explicado pelo efeito protetor da ureia que inibe o crescimento de bactérias cariogénicas e neutraliza os ácidos por elas libertados, contudo a formação de tártaro é acentuada (Cerveró et al, 2008).

Atualmente, a principal causa de morte destes doentes está mais associada às suas repercussões cardiovasculares e não tanto com a falência renal em si. A doença cardiovascular como consequência da doença renal é uma preocupação a ter em conta mesmo depois da transplantação de rim (Fabuel et al, 2011).

A insuficiência renal crónica afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino e de idade mais avançada, sendo que a raça também pode influenciar o risco da doença, mais elevando dentro da população asiática (Cerveró et al, 2008). Outro fator de risco importante para doença renal terminal é a diabetes, comum em 40-60% destes pacientes (Cerveró et al, 2008).

É necessário uma especial atenção com estes doentes no que toca à prescrição ou administração de agentes que utilizam o rim para serem eliminados porque a clearance é menor e consequentemente os fármacos acumulam-se no plasma em concentrações mais

elevadas e durante mais tempo (Fabuel et al, 2011). O exame que mede a função renal chama-se rácio de filtração glomerular (GFR) (Georgakopoulou, 2011)

A Clindamicina, Penicilina, Cefalosporina, Prednisolona e a maioria dos anestésicos locais normalmente são seguros em insuficientes renais, embora seja conveniente espaçar mais as dosagens (Cerveró et al, 2008; Fabuel et al, 2011; Georgakopoulou, 2011).

Existem ainda outros fármacos que necessitam de ajuste de dose ou do tempo entre dosagens, nomeadamente Paracetamol/Acetaminofeno, benzodiazepinas, Amoxicilina (aumentar o intervalo entre dosagens até 18h), Eritromicina (reduzir a dose em 50-75%), Metronidazol (MNZ) (redução da dose em 50%), Aciclovir (ACV) (duplicar o tempo entre dosagens) e sedativos do tipo Diazepam (Georgakopoulou, 2011).

As Tetraciclina e Aminoglicosídeos são contraindicados em doentes renais porque estão associados a uma nefrotoxicidade elevada (Cerveró et al, 2008). À sua semelhança, Diclofenac e anti inflamatórios não esteroides como Ibuprofeno, ácido acetilsalicílico (ASS) e Naproxeno não têm indicação para estes doentes (Georgakopoulou, 2011). Já os analgésicos narcóticos são seguros em insuficientes renais para controlo da dor (Cerveró et al, 2008).

Insuficientes renais costumam fazer hemodiálise para compensar a depuração do sangue que não consegue ser colmatada pelo rim. Para facilitar o procedimento, são doentes hipocoagulados. Para evitar que se façam tratamentos dentários com Heparina no organismo, é aconselhado que se marquem as consultas em dias diferentes dos dias de diálise (Cerveró et al, 2008).

Com o aumento do risco hemorrágico, resultado da própria patologia e medicação anticoagulante é espetável que estes pacientes experimentem episódios de hemorragia espontânea, se desenvolvam petéquias e equimoses (Cerveró et al, 2008).

Como a maioria destes doentes é hipertensa, a anestesia deve ser sem vasoconstritor (Georgakopoulou, 2011).

Os doentes que sofrem patologia renal podem ainda estar afetados por alterações dentárias e ósseas. As alterações dentárias dizem respeito a alteração da estrutura de esmalte de dentes decíduos e permanentes e alterações na erupção e génese dentária. As alterações ósseas a que se dá o nome de osteodistrofia renal provocam calcificações e uma osteodistrofia que afeta todos os ossos, incluindo os ossos maxilares, o que impossibilita a regeneração do osso, tão importante para o seu normal funcionamento.

Esta condição pode ainda vir a ser agravada por contribuição da terapia imunossupressora. É preciso uma especial atenção por parte do médico dentista na aplicação de procedimentos que interfiram com o osso alveolar, nomeadamente extrações, tratamento ortodôntico e colocação de implantes (Cerveró et al, 2008; Tizo & Macedo, 2015).

Convergindo as alterações ósseas e dentárias abordadas, é frequente coexistirem mobilidades dentárias moderadas a severas, alterações na oclusão, fraturas dentárias, calcificações pulpares, pulpite e patologia da ATM (Cerveró et al, 2008).

A falência hepática severa relaciona-se com patologias crónicas graves como carcinoma hepatocelular e cirrose derivante ou não de infeção pelo vírus da hepatite C, que são as mais comuns (Fabuel et al, 2011). No entanto existem outras condições que culminam numa inflamação hepática que requer um transplante para tratamento como hepatite B avançada, consequências hepáticas derivadas do consumo excessivo de álcool, medicamentos ou drogas, hepatite auto imune, colangite esclerosante primária e doença hepática hereditária (Santos, Fernandes & Gallottino, 2012).

Para a quantificação da função hepática, são parâmetros de avaliação os indicadores INR (índice internacional normalizado/razão normalizada internacional INR) (%), bilirrubina (mg/dl), aminotransferases e creatinina (mg/dl) (Santos et al, 2012).

À semelhança dos doentes renais, os doentes que se preparam para receber transplante hepático necessitam também de ajuste de dose para agentes que utilizam o fígado para serem metabolizados. Os anestésicos locais, à exceção da Articaina que é metabolizada no plasma, são metabolizados no fígado, sendo preciso algumas precauções na sua utilização, mas podem ser usados se não for excedida a dose de 7mg/Kg quando associados a vasoconstritor. Os antibióticos prescritos a estes doentes devem ser da família dos Betalactamicos e Clindamicina e MNZ estão contra indicados em insuficientes hepáticos (Fabuel et al, 2011).

Paracetamol não deve ser utilizado por períodos superiores a 2 semanas, não excedendo ainda assim as 4g por dia, ao passo que Ibuprofeno e ASS estão contra indicados em insuficientes hepáticos. Se for necessário recorrer a opióides, é preferível optar pela morfina à Codeína/Mepiridina (Fabuel et al, 2011).

Insuficientes hepáticos são também afetados por alterações de coagulação, desta vez porque o fígado não consegue produzir fatores de coagulação normalmente com

tradução em risco hemorrágico elevado e com hemorragias espontâneas frequentes. (Fabuel et al, 2011; NIH Publication, 2016) Esta alteração dos fatores de coagulação concretiza-se com uma diminuição da contagem de plaquetas, um tempo de protrombina elevado e um INR aumentado (Santos et al, 2012).

Nestes doentes, uma aspiração eficiente é um complemento imprescindível, porque a deglutição de sangue pode precipitar o coma hepático (NIH Publication, 2016).

Os doentes hepáticos costumam fazer terapia diurética que Guggenheimer *et al*, (2007) mostrou ter uma forte relação com a acumulação de placa bacteriana e diminuição do fluxo salivar, descrita por 56% dos doentes.

A cirrose alcoólica está ainda associada a deficiências nutricionais como carência de vitaminas A, C ou cálcio, que se podem expressar oralmente através de petéquias, equimoses, quelite angular, candidíase ou glossite com lesões malignas ou pré malignas (NIH Publication, 2016).

Os doentes hepáticos têm ainda uma tendência acentuada para desenvolver determinadas alterações e patologias, muitas delas assintomáticas, nomeadamente língua fissurada ou língua geográfica, língua seborreica, língua pilosa ou leucoplasia pilosa, hiperplasia gengival, xerostomia, doença periodontal, doença de cárie e candidíase (Fabuel et al, 2011).

No estudo de Santos *et al* (2012), mais de 81% dos pacientes acompanhados desenvolveram cárie dentária, e quase 69% apresentavam doença periodontal.

É indicação para transplante de células hematopoiéticas ou medula óssea doenças hematológicas como leucemias, distúrbios metabólicos, linfomas como o Linfoma Não-Hodgkin (NHL), doença hematológica de causa genética, talassémia, desordens autoimunes, anemia aplásica severa, anemia de Fanconi, mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas, são exemplos (Chien et al, 2015; Fabuel et al, 2011; Petersen, Cancino, Sasada, Dillenburg, Hellwig, Baumgarten & Scherer, 2015).

Antes do transplante, os doentes são submetidos a tratamentos agressivos como condicionamentos citotóxicos, radioterapia, quimioterapia ou ambas em doses elevadas para erradicação de células tumorais (Fabuel et al, 2011; Zuckerman and al, 2009).

Os condicionamentos colocam o doente numa situação debilitada porque aumenta o risco para uma série de complicações tanto sistémicas como orais. São exemplo a doença de cárie e doença periodontal, danos na integridade das mucosas e

tecidos moles, aumento da suscetibilidade a infeções e doenças oportunistas e fibrose tecidual (Sroussi et al, 2017).

O transplante de células hematopoiéticas consiste na administração intravenosa de células hematopoiéticas precursoras que tem como objetivo recuperar a função medular. Estas células podem ser provenientes da medula, sangue periférico ou cordão umbilical com origem no próprio indivíduo, caso possível, ou de outro (Petersen et al, 2015).

O transplante de células hematopoiéticas foi descoberto por Lorenz em 1952. Lorenz fez uma experiencia com ratinhos que tinham sido submetidos a radiação em que lhes administrou células hematopoiéticas através de uma técnica endovenosa e constatou que se observava uma recuperação da medula que havia sido danificada (Aleixo & Amorim, 2010).

As patologias cardíacas e/ou pulmonares que têm indicação para transplante estão associadas a insuficiência cardíaca terminal, muitas vezes em sequência de isquemia, cardiomiopatia congénita associada a angina instável, hipertensão pulmonar, anomalias congénitas, síndrome de Eisenmenger, entre outras (Fabuel et al, 2011).

Atendendo à falta de órgãos, os recursos disponíveis têm que ser rentabilizados da melhor forma possível. Assim, o facto do doente manifestar a patologia pode não ser suficiente para receber um transplante. É necessário que o doente respeite alguns requisitos para que a terapia com transplantes seja tida em consideração. É preciso que não se consiga estabilizar o paciente, diminuir os sintomas, reverter a progressão da patologia cardíaca, haja perigo de morte num período até 2 anos, dispneia grave até em repouso, provas de esforço muito insuficientes e hospitalizações frequentes são exemplos (Arlaies & Eckman, 2014).

Doença vascular periférica e cerebrovascular graves, osteoporose grave, obesidade, embolia pulmonar, infeções ativas, idade avançada e diabete descontrolada são alguns dos fatores perante os quais o transplante cardíaco é contraindicado por elevada probabilidade de reincidência da patologia que motivou o transplante (Arlaies & Eckman, 2014).

A principal complicação em doentes com patologia pulmonar severa são as infeções por *Pseudomona aeruginosa* e citomegalovírus (CMV). Nestes pacientes é contraindicada a administração de anestésicos narcóticos porque corre-se o risco de depressão respiratória (Fabuel et al, 2011).

Ainda a acrescentar que este grupo segue terapia anticoagulante ou anti agregante por isso o risco hemorrágico é elevado (Fabuel et al, 2011).

Depois de elaborada a história clínica, com o objetivo de analisar o estado de saúde atual do paciente com vista a estabelecer um correto diagnóstico para poder selecionar um plano de tratamento pertinente com prioridades definidas, o dentista deve começar por tirar radiografias.

Com base na descrição das patologias orais que afetam este grupo de doentes acima discriminadas, nesta fase, a avaliação dentária deve primar-se por ser o menos invasiva possível (Georgakopoulou, 2011).

O condicionamento do doente para transplante consiste num tratamento citotóxico que visa a diminuição de elementos sanguíneos como plaquetas e leucócitos, induzindo o paciente a um estado neutropénico e trombocitopénico acentuado (Nappalli & Lingappa, 2015).

Assim, as patologias orais que o doente apresenta, devem ser tratadas nesta fase, idealmente com um período relativamente alargado até ao condicionamento do doente para a cirurgia de transplante e a razão é que o doente irá encontrar-se debilitado a partir desse momento, sobretudo a nível imunitário, e a sua capacidade de resistência nomeadamente a infeções será diametralmente menor (Georgakopoulou, 2011).

Os tratamentos na fase pré transplante devem ser pouco invasivos, incluindo descontaminação da cavidade oral e tratamentos preventivos como, remoção de placa supra e infra gengival, remoção de cálculos e estabilização da saúde periodontal tanto quando possível e dentro do limite aceitável considerando o estado geral do paciente. Têm também lugar os tratamentos restauradores e endodônticos em dentes com prognóstico favorável, extrações não complicadas de dentes que se preveja virem a ser focos de infeção, de prognóstico reservado ou periodontalmente comprometidos. Deve ainda proceder-se ao ajuste de próteses e remoção de aparelhos ortodônticos por serem elementos de retenção de placa (Georgakopoulou, 2011).

A colocação de implantes deve ser aguardada para uma fase posterior, quando o doente estiver a sua situação estabilizada. Se os implantes forem colocados antes da cirurgia de transplante, deve intervalar o tempo suficiente para que haja uma cicatrização e osteointegração completas antes do transplante (Georgakopoulou, 2011).

A abordagem clinica deve ser adaptada às condições gerais de cada doente e caso seja necessário ajustes medicamentosos ou tratamentos mais invasivos, deve haver



comunicação estreita com o médico que segue o paciente na sua patologia para que ajustes, se possível, possam ser feitos e os tratamentos adaptados (Georgakopoulou, 2011; NIH Publication, 2016).

O médico dentista deve ainda ter o cuidado de se informar junto do médico assistente das prescrições medicamentosas que tenciona fazer para que o doente siga sempre um plano de tratamento o mais adequado possível.

Nesta fase o doente deve ainda ser instruído para as boas práticas de higiene oral e alimentação, hábitos nocivos como o consumo de álcool e tabaco devem ser identificados e o doente deve ser motivado e informado para os cessar.

Na educação para uma boa alimentação, o doente é aconselhado a seguir uma dieta anti cancerígena, evitando alimentos ricos em açúcar e hidratos de carbono refinados, evitar o consumo de álcool, pratos demasiado condimentados ou quentes e alimentos duros, picantes, salgados ou demasiado ácidos (Treister et al, 2012).

#### 2.4.2. Fase pós transplante

Na fase pós transplante, estes pacientes devem ser acompanhados regularmente pelo médico dentista (Guggenheimer et al, 2007).

Após a cirurgia há necessidade de atualização da história clínica uma vez que vai haver uma alteração tanto das prescrições medicamentosas bem como da condição geral do doente. (Fabuel et al, 2011)

Estes doentes passam a estar sob efeito de medicação imunossupressora e o controlo do aparecimento de infeções ou patologias oportunistas, muitas delas com manifestação na cavidade oral, é imperativo em qualquer doente imunossuprimido, bem como o despiste de possíveis fatores de risco para vir a desenvolver essas patologias (NIH Publication, 2016).

Para além da medicação imunodepressora, os doentes continuam a poder estar sob influência de outras terapias medicamentosas, nomeadamente anticoagulante ou anti agregante (Georgakopoulou, 2011).

Na fase pós transplante, os tratamentos dentro do consultório dentário devem estar integrados numa equipa multidisciplinar e o contacto entre o médico dentista e médico assistente deve ser íntimo e permanente. É importante que os profissionais de saúde oral tenham o cuidado de ir interrogando o médico acerca dos ajustes farmacológicos que o doente pode ou não fazer, da necessidade da profilaxia antibiótica, da forma como deve ser controlada a hemorragia e informar o médico acerca dos diagnósticos que vai recolhendo, dos tratamentos que planeia realizar e da medicação que pensa prescrever (NIH Publication, 2016).

Uma abordagem cuidada e adaptada a estes doentes é fundamental podendo muitas vezes condicionar a sobrevivência quer do transplante, quer do próprio doente (NIH Publication, 2016).

No caso da profilaxia antibacteriana, a menos que outras informações sejam transmitidas pelo médico, deve sempre preceder os tratamentos, nomeadamente os mais invasivos ou os que envolvam hemorragia (NIH Publication, 2016). Neste caso, usa-se o protocolo promulgado pela American Heart Association (AHA), que defende 2g de Amoxicilina 1 hora antes da intervenção. Caso o paciente seja alérgico à Penicilina, é administrada Clindamicina, 600g, 1 hora antes do procedimento (Georgakopoulou, 2011).

No caso do doente apresentar infeção, deve ser administrado antibiótico antes e depois do tratamento e a escolha do mesmo tem que ser confirmada (Georgakopoulou, 2011; NIH Publication, 2016).

Deve ainda ser evitado qualquer ato que possa dar aso à infiltração de algum tipo de patogénico no organismo do recetor. Antes da punção da agulha para anestesia, o paciente deve fazer um bochecho vigoroso durante 1min. com uma solução de antisséptico, preferencialmente Clorhexidina (Georgakopoulou, 2011).

Apesar da necessidade de tratamentos dentários, nos primeiros 3 meses após a cirurgia, os tratamentos orais devem ser sobretudo localizados e paliativos. Esta fase é a mais crítica de todo o processo da terapia com transplantes por ser o que está associado a uma neutropenia, trombocitopenia e imunossupressão mais acentuadas (Fabuel et al, 2011).

Nesta fase a prioridade dos tratamentos passa por controlo da xerostomia, prevenção de infeções e tratamento de manifestações derivadas do novo estado geral do paciente que possam surgir (Fabuel et al, 2011; Georgakopoulou, 2011).

Deve ser reforçada a motivação para a higiene oral e instrução para uma alimentação adequada, bem como a eliminação de hábitos relacionados com consumo de tabaco e álcool, principalmente (Fabuel et al, 2011; Georgakopoulou, 2011).

Caso não tenha sido feito antes, nesta fase pode também proceder-se à correção de próteses e eliminação de zonas de retenção de placa como o caso dos aparelhos ortodônticos (Georgakopoulou, 2011).

Os tratamentos propriamente ditos devem ser adiados para uma outra fase mais propícia ou, se forem muito urgentes e manifestamente inadiáveis, só podem ser feitos se forem considerados pouco invasivos, com o consentimento do médico que segue o doente e mediante profilaxia antibiótica, caso contrário, o doente deve ser encaminhado para meio hospitalar (Fabuel et al, 2011).

Após um período de 3 meses, o doente começa a estabilizar o seu quadro clínico (Fabuel et al, 2011).

Nesta fase já é permitido fazer alguns tratamentos selecionados, idealmente após 6 meses que é o momento a partir do qual se alcança mais segurança clínica, no entanto, o período de imunossupressão acentuada pode ser alargado se a equipa que segue o doente assim o decidir, especialmente se desenvolver doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) (Fabuel et al, 2011; Nappalli & Lingappa, 2015; NIH Publication, 2016).

Com tratamentos selecionados entenda-se destartarizações, tratamentos restauradores, tratamentos endodônticos e procedimentos que envolvam prostodontia, excluindo-se a colocação de implantes ou procedimentos cirúrgicos. Os tratamentos periodontais são possíveis desde que feitos gradual e faseadamente, afetando um pequeno número de dentes por consulta e as extrações continuam a não ser recomendadas (Georgakopoulou, 2011).

Para tratamentos que se preveja envolverem algum tipo de hemorragia, é pertinente pedir uma contagem sanguínea completa (CBC) para se poder adaptar os tratamentos à condição do doente e aplicar todos os meios assessórios disponíveis para controlo hemorrágico local (Georgakopoulou, 2011).

Para uma boa prática clínica, os doentes devem ainda receber, de acordo com o médico assistente, profilaxia antibiótica porque a imunossupressão continua a ser elevada (Fabuel et al, 2011).

Se no consultório de Medicina Dentária se desconfiar que o doente, pelos sinais e sintomas que apresenta, se encontra sob imunodepressão severa deve, defendendo o maior interesse do doente, sugerir o facto ao médico que segue o paciente para ajustar ou substituir a medicação. Ajustar a medicação é também uma das formas de controlar as infeções e o risco de as contrair (NIH Publication, 2016).

Em todo o caso, o médico que segue o doente deve ser sempre informado da intenção do dentista para acordarem o tratamento, a abordagem e os ajustes medicamentosos, nomeadamente antibióticos, anticoagulantes e corticosteroides (Georgakopoulou, 2011; NIH Publication, 2016).

Considera-se que o doente está estabilizado apenas se não se verificarem sinais ou sintomas de rejeição, caso contrário, não há indicação para fazer tratamentos dentários (Fabuel et al, 2011).

É também importante que o médico dentista, em cada consulta, tenha o cuidado de ir medindo a tensão arterial do doente. O médico assistente deve ser avisado imediatamente se forem observados valores alterados para tensão arterial e o doente não pode ser tratado (NIH Publication, 2016).

Em pacientes que sigam prescrições de corticoides prolongadas ou de dosagens elevadas há risco de virem a sofrer de crise adrenal durante um tratamento. A crise adrenal resulta de uma insuficiência adrenal que se manifesta com perda de consciência, hipotensão, hipoglicémia, febre, náuseas e distúrbios eletrolíticos severos (Georgakopoulou, 2011; NIH Publication, 2016).

Se o doente estiver em crise adrenal deve ser encaminhado para o hospital e o médico assistente deve ser informado (NIH Publication, 2016).

Para evitar uma crise adrenal, estes pacientes podem necessitar de um suplemento de hidrocortisona (25mg I.V.) para tratamentos mais extensos ou invasivos (Cerveró et al, 2008; NIH Publication, 2016). Ao mesmo tempo, as consultas devem ser curtas, ter lugar num ambiente calmo, preferencialmente de manhã e o médico dentista deve manter a comunicação com o doente e abster-se de movimentos bruscos ou inesperados (Georgakopoulou, 2011).

Além das complicações ósseas que afetam os doentes renais, estas não se dissipam após o transplante. Pelo contrário, continuam a ser uma realidade após a cirurgia e não afetam só os transplantados renais. A necrose do osso trabecular, causada essencialmente por causa da terapia imunossupressora, é a mais frequente, surgindo em 3-7% dos doentes transplantados. Esta complicação começa a ser evidente decorridos 6 meses do transplante (Tizo & Macedo, 2015; Yuan & Woo, 2015).



Figura 1. Osteonecrose (Yuan & Woo, 2015)

Os doentes transplantados, apesar de terem recebido um órgão novo não afetado pela doença severa que apresentavam, continuam a inspirar precauções, nomeadamente recetores hepáticos que continuam a precisar de ajuste farmacológico depois do transplante (Fabuel et al, 2011). A associar à terapia imunossupressora, podem

continuam a seguir outras prescrições como anticoagulante/antiagregantes sendo necessário especial atenção para interações medicamentosas e abordagens clínicas.

Anti inflamatórios não esteroides, antibióticos e antifúngicos azólicos frequentemente prescritos por médicos dentistas, apresentam uma elevada interação com os imunossuppressores, nomeadamente CsA e Tacrolimus. A interação entre medicamentos aumenta as concentrações dos mesmos no organismo com risco de nefrotoxicidade e aumento do grau de imunossupressão. Os anti inflamatórios não esteroides estão ainda associados a um aumento do risco hemorrágico e problemas gastrointestinais como agravamento de úlceras pépticas (Fabuel et al, 2011).

Pacientes podem continuar a ser ou vir a ser hipertensos depois dos transplantes, nomeadamente renais. A hipertensão pode relacionar-se com doença cardiovascular e no caso dos doentes renais pode vir a provocar lesões graves no rim comprometendo mesmo o sucesso do transplante (Tizo & Macedo, 2015). A doença cardiovascular é ainda um fator de risco sinérgico com a medicação imunossupressora para desenvolver Diabetes Mellitus (Tizo & Macedo, 2015).

A Diabetes Mellitus pós transplante é um problema recorrente com um índice de 10% e associa-se frequentemente à terapia com corticosteroides e Sirolimus, chamada de diabetes esteroide, que faz com que o organismo faça uma resistência à insulina. Ao mesmo tempo, imunossuppressores inibidores da calcineurina diminuem a produção e excreção de insulina. Existem outros fatores que podem facilitar o desenvolvimento da diabetes como a idade avançada do recetor, género masculino, raça negra, história familiar e obesidade. A Diabetes Mellitus é também um fator de risco para doenças cardiovasculares (Tizo & Macedo, 2015).

Os doentes transplantados podem ainda desenvolver outras patologias metabólicas como dislipidémias que afetam cerca de 60% dos doentes após transplante. As dislipidémias são de causa multifatorial e relacionam-se, entre outros, com uso de corticosteroides, obesidade e medicação imunossupressora como CsA e Sirolimus (Tizo & Macedo, 2015).

A doença de cárie é uma realidade permanente em doentes transplantados, quer antes quer depois do transplante, sobretudo aqueles que apresentam alterações da quantidade de saliva produzida que pode ser causada por uma série de fatores como patologias base, patologias das glândulas salivares e tratamentos medicamentosos ou não. Desenvolvimento de GVHD após transplantação, hábitos nocivos como tabagismo,

proliferação de agentes patogénicos infecciosos, são ainda outros fatores que contribuem para a degradação da saúde dentária e periodontal. (Treister et al, 2012).

Alguns doentes chegam a ter surtos de cárie rampante, o que afeta profundamente a saúde dentária, oral e até sistémica, e cria a necessidade de tratamentos como grande numero de restaurações e extrações, com aumento de custos. O local mais frequente para o aparecimento deste tipo de lesões de cárie é na zona cervical e interproximal da coroa dos dentes, locais onde há maior acumulação de placa condicionada pela diminuição da capacidade de auto-higiene que a saliva fornece. Para controlo de novas lesões, o doente deve repetir com uma frequência de 1 ou 2 vezes por ano, sensivelmente, bitewings e observações para despiste de novas lesões de cárie (Treister et al, 2012).



Figura 2. Lesões de cárie rampante nas regiões cervicais dos dentes  
(Treister et al, 2012)



Figura 3. Bitewing que mostra múltiplas lesões de cárie nas zonas interproximais  
(Treister et al, 2012)

### 2.4.3. Higiene Oral

As instruções para uma higiene oral eficiente devem informar o doente acerca da correta técnica de escovagem tanto da cavidade oral como de elementos protéticos. A escovagem da cavidade oral deve ser frequente (manhã, noite e a seguir às refeições) feita com recurso a escovas suaves e pastas fluoretadas. Podem ser aconselhados bochechos à base de fluoreto de sódio a 1.1% ou aplicados com recurso a uma escova ou moldeiras para o efeito, ao deitar, e ainda serem prescritos compostos à base de cálcio e fosfato que ajudam a remineralizar o esmalte dentário. O paciente deve ser recomendado e ensinado a utilizar fio e/ou escovilhões dentários. Depois das refeições, deve ser chamado à atenção para fazer bochechos vigorosos com água, que ajudam a reduzir a acumulação de restos alimentares. Podem ser prescritos ainda colutórios para desinfeção oral como soluções à base de clorohexidina. No consultório, com uma frequência de 1-2x por ano, o médico dentista pode recorrer à aplicação de vernizes de flúor que atuam como protetores e remineralizantes do esmalte dentário (Georgakopoulou, 2011; Nappalli & Lingappa, 2015; Treister et al, 2012).

Segundo Eduardo *et al* (2011), recomenda-se ainda o uso de bochechos com soluções salinas à base de bicarbonato de sódio, Benzidamina e soluções antifúngicas como medidas rotineiras para proteção da saúde oral. As soluções salinas são potentes antissépticos, podendo contudo agredir as mucosas se for usado incorretamente. Assim, apesar dos benefícios, não é aconselhado em pacientes com lesões severas.

A higiene oral é avaliada segundo uma escala que tem o nome de Índice de Higiene Simplificado (S-OHI) e mede a acumulação de placa em 6 faces dentárias: 0-2 dentes com placa – boa higiene oral; 2 dentes com acumulação de placa quando esta não ultrapassa 1/3 da face – higiene oral média; quando a placa ocupa mais de 2/3 da face dos dentes ou se verifica em mais de 3 dentes – má higiene oral (Garcia, Padilla, Camacho & Ramírez, 2005).

As medidas de higiene oral apresentadas ajudam a manter a saúde oral e dentária, ajudam a evitar patologias como lesões de cárie, doença periodontal, abscessos dentários, entre outros, contribuindo ainda para evitar ou esbater possíveis manifestações que são efeito colateral da terapia com transplante, nomeadamente mucosite (Eduardo et al, 2011).



#### 2.4.4. Controlo do Risco Hemorrágico

Quando o risco hemorrágico de um paciente é moderado/elevado, o médico dentista tem que ter cuidados acrescidos para conseguir controlar esta situação. Nestes doentes, antes de tudo, tem que haver uma estreita comunicação entre médico dentista e médico assistente, para que se possa adequar e adaptar da forma mais proveitosa para o paciente o modo como os tratamentos se devem relacionar entre si. O médico que acompanha o doente deve ser informado do tipo de tratamento que o médico dentista considera pertinente realizar e modelar, se possível e apenas se não houver comprometimento do doente neste sentido, a medicação e o estado de anti coagulação do doente para a realização do tratamento.

Os anticoagulantes (ex.: Sintrom e Varfarina) estão associados a valores de INR mais elevados e a dosagem é mais difícil de ser ajustada. Caso o paciente faça este tipo de medicação, é preciso pedir um exame com indicadores que permitem quantificar o risco hemorrágico antes dos tratamentos associados a sangramento. O exame que deve ser pedido é um CBC onde constem indicadores como INR, tempo de protrombina (PT), tempo de protrombina parcial ativada (APTT) e contagem de plaquetas, que permitem avaliar o risco hemorrágico. Se por outro lado o paciente receber antiagregantes (ex.: ASS, Clopidogrel), é seguro extrair até três dentes sem suspender a terapêutica. Se mesmo assim, o médico assistente entender que deve parar o antiagregante, o medicamento deve ser suspenso num período que precede o tratamento dentário em pelo menos 7 dias e prolongar-se por 5-7 dias após o mesmo (Georgakopoulou, 2011).

Para além da alteração da terapêutica, o doente pode ainda ter necessidade de receber medicação antifibrinolítica, vitamina K, transfusões de plasma fresco (quando a contagem de plaquetas é inferior a  $50000/\text{mm}^3$ ), mas apenas o médico que segue o doente pode tomar esta decisão (NIH Publication, 2016).

Em todo o caso o médico dentista tem à sua disposição técnicas acessórias que ajudam a controlar a hemorragia e deve fazer uso delas nestas situações.

Sempre que se façam extrações, o médico dentista deve ter o cuidado de suturar bem, deixando o local bem condicionado (NIH Publication, 2016). Dispõe ainda de outros auxiliares de controlo hemorrágico como gazes de celulose oxidada, esponjas hemostáticas de fibrina liofilizada ou de colagénio hidrolisado, podendo administrar ainda vitamina K, trombina tópica, gaze embebida em trombina, cloreto de alumínio, ácido aminocaproico ou bochechos com ácido tranexâmico (10-15mg/Kg divididos em

2 ou 3 doses) (Georgakopoulou, 2011; Guggenheimer et al, 2007; Santos et al, 2012). A compressão é também uma estratégia que ajuda a controlar hemorragias que pode ser utilizada (Cerveró et al, 2008).

Continuam ainda assim a haver pacientes que, por apresentarem um risco hemorrágico extremamente elevado, é conveniente que recebam alguns tratamentos, nomeadamente os mais invasivos, em meio hospitalar ou clínicas que estejam adaptadas para receber esse tipo de emergências (NIH Publication, 2016).

## 2.5. Manifestações Orais

A terapia imunossupressora tem como efeitos colaterais condições e patologias diversas, frequentemente com manifestações orais. Estas manifestações são, muitas vezes, apresentadas sob a forma de infecções e lesões. As infecções são a problemática mais recorrente, surgindo em 80% dos doentes transplantados (Nappalli & Lingappa, 2015).

Segundo Pollard *et al* (2000), 60-80% de transplantados hepáticos desenvolvem pelo menos um tipo de infecção que pode vir a comprometer a sobrevivência do transplante e, muitas vezes, também do próprio doente. Se não forem devidamente e atempadamente controladas, as infecções podem galopar de forma a causar morbilidades graves, diminuir significativamente a qualidade de vida destes pacientes ou até mesmo levar à morte (Nappalli & Lingappa, 2015). Nappalli & Lingappa (2015) estima ainda que 40% das mortes que têm como denominador comum o recurso a terapia com transplantes são uma consequência de disseminação de infecções.

Para o risco de contrair infecções contam fatores como o tipo de transplante que o doente recebeu, uso frequente de antibióticos, afetação da integridade de barreiras naturais como pele e mucosas, presença de doença maligna subjacente, presença de infecções crónicas ou latentes, grau de imunossupressão e desenvolvimento de GVHD são exemplos (Nappalli & Lingappa, 2015; Pfaller & Diekema, 2007).

As alterações orais podem ser divididas em dois grandes grupos, as infecciosas e as não infecciosas (Nappalli & Lingappa, 2015).

As patologias ou lesões infecciosas são aquelas provocadas por organismos parasitários, na sua maioria fungos, bactérias ou vírus, algumas delas referidas nesta revisão tendo em conta o seu papel na perda de homeostasia oral, relevo e frequência (Nappalli & Lingappa, 2015).

É ainda de salientar que a cavidade oral é um ambiente naturalmente colonizado. Os tratamentos a que o doente é submetido antes do transplante, a própria cirurgia de transplantação, o condicionamento citotóxico antes da mesma e a terapia imunossupressora condicionam o doente a uma trombocitopenia e neutropenia acentuadas (Nappalli & Lingappa, 2015).

Estes doentes apresentam um risco mais elevado para doença oral como doença periodontal, cárie, infecções orais e dentárias ou disfunções salivares. Tendo em conta o

estado geral do paciente, a doença oral nestes casos apresenta um risco agravado para desenvolvimento de outras patologias a nível sistémico, como os abscessos dentários que se não controlados e tratados atempadamente podem progredir para uma infeção sistémica (Petersen et al, 2015; Zuckerman and al, 2009).

A resistência às infeções depende da capacidade do sistema imunológico desencadear reações de defesa apropriadas que lhe são características, inversamente proporcionais ao grau de imunodepressão. Como no doente transplantado esta capacidade está alterada, a resposta a invasões parasitárias tende a ser desproporcionada, com reações exageradas ou silenciadas (Nappalli & Lingappa, 2015).

O agente etiológico mais comum das patologias infecciosas é o bacteriano (55%), seguindo-se o viral (30%) e por último o fúngico (15%) (Nappalli & Lingappa, 2015).

Apesar das infeções fúngicas serem as menos frequentes, tendem a ser as mais agressivas e estão associadas a taxas de mortalidade mais elevadas que as infeções virais e até bacterianas (Fabuel et al, 2011).

Dentro das patologias não infecciosas vão ser abordadas as neoplasias malignas, hiperplasia gengival, doença do enxerto contra o hospedeiro, disfunções salivares, mucosite, defeitos no desenvolvimento dentário e leucoplasia pilosa.

As patologias e as manifestações apresentadas por estes pacientes vão depender em grande medida do grau de imunossupressão em que cada um se encontra (Petersen et al, 2015).

Cabe aos profissionais de Medicina Dentária saber identificar estas alterações, diagnosticar-las, tratar-las ou encaminhar o doente e até saber preveni-las (Nappalli & Lingappa, 2015).

### 2.5.1. Infecção pelo vírus Epstein-Barr

O vírus do Epstein Barr pertence a uma família de vírus da qual também fazem parte o CMV, VHH-8 e vírus varicela zóster (Junqueira, Sancho & Santos, 2008).

Esta infecção está associada a outro tipo de manifestações como leucoplasia pilosa oral, com uma prevalência que pode alcançar os 13% em transplantados renais (Nappalli & Lingappa, 2015). Inclusivamente, o vírus utiliza as lesões de leucoplasia pilosa para aí se replicar (Regezi et al, 2003).

A doença linfoproliferativa também tem mostrado estabelecer uma relação com esta infecção viral, com risco intermédio para recetores hepáticos e cardíacos (1-2%). Os recetores concomitantes de pulmão e coração são os mais afetados, com uma prevalência que ronda os 5%, ao passo que o risco para transplantados renais não chega aos 1% (Fabuel et al, 2011).

Existe outro tipos de neoplasias que também estão relacionadas com o vírus como o carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, NHL e linfadenite necrotizante histiocítica de Kikuchi (Kresteva , 2003).

A infecção pode ser transmitida através de fluidos corporais, incluindo saliva, e sangue e na sua forma latente, o vírus encontra-se associado aos linfócitos B (Kresteva, 2003).

O tratamento da infecção passa pela administração de antivirais e/ou redução da imunossupressão (Nappalli & Lingappa, 2015).

### 2.5.2. Leucoplasia Pilosa

A Leucoplasia pilosa está associada a uma diminuição das células CD4<sup>+</sup> por isso é característica de imunodeprimidos (Regezi et al, 2003).

A manifestação apresenta-se como lesões brancas bem delimitadas na zona dorsal e bordos laterais (uni ou bilateral) da língua. Essas placas brancas podem ainda ter um aspeto liso, ondulado ou verticalmente estriado (Kresteva, 2003; Regezi et al, 2003).

É raro encontrar as lesões de leucoplasia pilosa noutros locais da cavidade oral além dos anteriormente referidos e estas lesões são frequentemente assintomáticas. (Regezi et al, 2003).

A leucoplasia pilosa faz diagnóstico diferencial com lúpus eritematoso, leucoplasia idiopática, hiperqueratose por fricção ou lesão da língua, leucoplasia tabágica, candidíase hiperplásica e líquen plano (Regezi et al, 2003).

O controlo da leucoplasia pilosa passa pelo controlo ou eliminação (se possível) dos fatores que estão na sua génese, não existindo um tratamento específico (Regezi et al, 2003).



Figura 4. Leucoplasia pilosa na porção lateral e dorsal da língua (Regezi et al, 2003)

### 2.5.3. Infecção por Citomegalovirus (CMV)

A infecção por CMV, também conhecido por HHV-5, é uma infecção oportunista muito frequente em imunodeprimidos e rara em indivíduos imunocompetentes, surgindo em 30-75% dos transplantados, sendo mais comum numa fase precoce após o transplante. (Fabuel et al, 2011; Junqueira et al, 2008; Nappalli & Lingappa, 2015).

As infecções por vírus herpéticos relacionam-se em grande parte com perda de função das células NK (Moura et al, 2015). Assim, os valores de prevalência da infecção estão dependentes da terapêutica imunossupressora que o doente está a seguir e o grau de compatibilidade entre o dador e o recetor (Fabuel et al, 2011).

O risco para contrair CMV através de um transplante varia ainda consoante o enxerto recebido. Pacientes que recebem coração e/ou pulmão apresentam um risco mais alto que os que recebem rim, pâncreas, ou fígado (Junqueira et al, 2008).

A contaminação por CMV apresenta três formas distintas: a forma latente em que o vírus está presente mas não há replicação viral; a infecção assintomática com presença do vírus e a sua replicação mas sem sintomas associados; e a infecção sintomática em que existe um conjunto de sinais e sintomas clínicos (Moura, Matos & Silva, 2015).

A manifestação da infecção por CMV é normalmente resultado da ativação do vírus em contexto de imunossupressão que até então se encontrava reprimido (Moura et al, 2015).

Após a entrada do vírus dentro do organismo, este remete-se a um período de latência dentro das células conjuntivas, reprimido por um sistema imunitário competente. Quando existe um desequilíbrio das funções imunes como no caso da imunodepressão, o vírus é ativado e começa a provocar alterações e manifestações da sua atividade no organismo infetado (Junqueira et al, 2008; Kreteva, 2003).

A infecção assemelha-se de uma forma geral a uma mononucleose sem faringite e acompanhada de febre prolongada e eventual aumento de linfonódulos, leucopénia, trombocitopenia, linfócitos atípicos, hepatomegalia com alteração de enzimas hepáticas, artralgia e mialgia. A infecção pode ainda afetar órgãos vários e provocar uma série de patologias como miocardite, anemia hemolítica, alterações gastrointestinais (esofagite, hepatite, disfagia, pancreatite, gastrite, enterite, diarreia, náuseas, vômitos, colite), dor,

hemorragias, odinofagia, retinite, adrenalite, patologias pulmonares e no SNC (Fabuel et al, 2011; Junqueira et al, 2008; Moura et al, 2015; Tizo & Macedo, 2015).

A infecção por CMV torna ainda o organismo mais suscetível à infecção por outros agentes virais, sobretudo aqueles que pertencem à mesma família (Moura et al, 2015).

Esta infecção está ainda associada à promoção de genes promotores de tumores e torna o paciente mais suscetível a outro tipo de infecções oportunistas como aspergilose, candidíase, criptococose e pneumocistose (Junqueira et al, 2008; Kreteva, 2003).

As manifestações orais da doença consistem em lesões ulceradas no palato, mucosa, língua e pavimento oral, doença periodontal e carcinoma das glândulas salivares, alteração da estrutura das glândulas e composição da saliva (Kreteva, 2003; Nappalli & Lingappa, 2015).

As lesões ulceradas normalmente consistem num conjunto de úlceras: uma maior frequentemente necrosada, e outras mais pequenas associadas (Kreteva, 2003).

Kreteva (2003) relata ainda que foram descritos casos de osteomielite mandibular e esfoliação dentária.

Como o vírus se aloja também no endotélio vascular, pode provocar inflamação e oclusão vascular que se afetar o órgão transplantado pode danificá-lo, e em recetores de fígado, a hepatite provocada por CMV pode ainda ser confundida com uma rejeição aguda do órgão (Junqueira et al, 2008).

Se não controlada devidamente, a infecção pode alastrar-se e afetar o órgão transplantado culminando na sua rejeição (Junqueira et al, 2008).

Para diagnóstico, analisa-se a carga viral em laboratório através de PCR (Moura et al, 2015).

A profilaxia para CMV é feita com Ganciclovir e Valganciclovir e deve ter uma duração de 3 a 6 meses a seguir à transplantação, no entanto a profilaxia universal pode estar associada a um maior número de resistências, efeitos colaterais e ativação da doença tardiamente. Por outro lado, a profilaxia protege o doente de exposições mais frequentes ao vírus. Os pacientes devem ainda receber monitorização da carga viral semanalmente (Moura et al, 2015).

Para tratamento é prescrito Ganciclovir com administração intravenosa (I.V.), 5mg/Kg, 1 vez ao dia e durante 14-28 dias (Moura et al, 2015).

Segundo Junqueira *et al* (2008), o Foscarnet, assim como Ganciclovir apresentam fraca biodisponibilidade oral acompanhada de elevada toxicidade sistémica. Os efeitos



secundários do Foscarnet contam com nefrotoxicidade, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia, hipopotassemia, trombocitopenia, insuficiência renal e hepática, convulsões, coma, neutropenia, e efeitos no SNC.

A transmissão do vírus pode dar-se a partir de trocas de fluidos corporais, transmissão vertical ou por via da própria transplantação (Junqueira et al, 2008).

No caso da transmissão vertical, 10% das crianças infectadas são sintomáticas à nascença com sinais e sintomas vários como icterícia, atraso do crescimento dentro do útero materno, nascimento prematuro, hêpato-esplenomegália, púrpura, trombocitopenia, alterações neurológicas e pulmonares, microcefalia e calcificações intracranianas, convulsões no período que segue o nascimento, deficiências na audição e visão, petéquias, entre outras. As que nascem assintomáticas podem ainda vir a desenvolver morbilidades posteriormente (Junqueira et al, 2008).

#### 2.5.4. Infecção pelo vírus Herpes Simplex (HSV)

HSV é um vírus do qual são conhecidas duas estirpes de HSV, HSV-1 e HSV-2. HSV-1 é o mais comum e o principal responsável pelas lesões orolabiais. HSV-2 afeta sobretudo o sistema genital e zona perianal (Zuckerman, Wald, Prattice & AST Infectious Diseases Community of Practice, 2009).

HSV é um dos agentes mais populares das infecções orais de etiologia viral (Nappalli & Lingappa, 2015).

A prevalência desta infecção em hospedeiros transplantados renais ultrapassa os 11%, ao passo que no caso dos transplantados de medula óssea este valor escala para números compreendidos entre os 37-57% (Nappalli & Lingappa, 2015).

A infecção pelo vírus apresenta um período de latência durante o qual o vírus se encontra alojando nas raízes dorsais dos nervos espinhais (Zuckerman and al, 2009).

A infecção por HSV apresenta-se através da formação de uma vesícula principal ancorada numa base eritematosa, em torno da qual estão dispostas outras mais pequenas, e que progride rapidamente para uma lesão ulcerada. Surgem sobretudo nas mucosas de forma localizada ou disseminada (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009).

Na cavidade oral, estas lesões podem afetar diversas estruturas como lábios e zona perioral, palato duro, dorso da língua e gengiva (Nappalli & Lingappa, 2015).



Figura 5. Lesão ulcerada no palato provocada por HSV (Treister et al, 2012)

Comparativamente à população em geral, as manifestações da infecção, com uma incidência de 68% em doentes transplantados, tendem a ser mais agressivas e recorrentes e o vírus tem facilidade em multiplicar-se com mais celeridade nos doentes imunodeprimidos (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009).

Nestes doentes, os sinais e sintomas do vírus acontecem por reativação do vírus previamente existente dentro do hospedeiro, até então suprimido por um sistema imune eficaz (Zuckerman and al, 2009).

A manifestação do vírus é frequente entre as duas e seis semanas após a cirurgia de transplantação, por ser o período associado a uma depressão imune mais vincada (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009).

Se não for controlada e tratada atempadamente, a infecção pode ainda progredir para outras zonas, na cavidade oral ou fora dela, e provocar hepatite, pneumonia (sobretudo em recetores de pulmão e coração) ou esofagite, acompanhadas por febre e leucopénia (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009).

A infecção do órgão transplantado culmina na rejeição do mesmo e falha da terapêutica de transplantação (Zuckerman and al, 2009).

Pesando as consequências da expressão da infecção, antes do transplante, o doente deve ser diagnosticado para que se confirma a presença do vírus no organismo através de um exame laboratorial. Se o doente for positivo para HSV tem indicação para fazer terapia profilática antiviral para controlo da disseminação e atividade do vírus. (Zuckerman and al, 2009).

A terapêutica profilática deve estender-se durante o primeiro mês que segue a cirurgia, pelo menos (Zuckerman and al, 2009).

O tratamento profilático para HSV pode ser semelhante ao administrado para CMV, com recurso a ACV, 200mg, 3-4x/dia (Zuckerman and al, 2009) ou 400-800mg/dia via oral (Nappalli & Lingappa, 2015), que pode ser usado em recetores de órgão sólidos e células hematopoiéticas e doentes HIV positivos (Zuckerman and al, 2009); Valaciclovir (VACV) – 500mg, 2x/dia, via oral e com ajuste de dose em insuficientes renais (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009); ou Fanciclovir (FCV) – 500mg, 2x/dia, via oral (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009).

Independentemente do resultado do teste serológico, é importante que os profissionais de saúde estejam atentos aos sintomas e sinais desta infecção porque o doente pode ainda vir a contrair HSV posteriormente. Caso o doente não receba

profilaxia antiviral para CMV e seja negativo para HSV, pode optar-se pelo tratamento profilático ou apenas vigiar (Zuckerman and al, 2009).

Para tratamento de lesões mucocutâneas, pode ser administrado ACV, 400mg, 3x/dia, via oral (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009); VACV, 1g, 2x/dia, via oral (Nappalli & Lingappa, 2015); FCV, 500mg, 2x/dia, via oral; Cidofovir tópico ou Trifluridine tópico (Zuckerman and al, 2009). A terapia deve prolongar-se pelo tempo suficiente até que desapareçam todos os sinais e sintomas por completo (Zuckerman and al, 2009).

Para tratamento de doença severa disseminada, recorre-se a ACV, 5-10mg/Kg de 8-8h, de administração I.V. (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009). A terapia deve também prolongar-se até ao desaparecimento dos sinais e sintomas, podendo depois ser substituída por medicação oral (Zuckerman and al, 2009).

Para casos em que o vírus se mostra resistente ao ACV, pode ser administrado Foscarnet, 80-120mg/Kg/dia divididas em 2-3 doses, administração. I.V. (evidencia grau I) ou Cidofovir com administração I.V. (evidencia grau II-3) (Zuckerman and al, 2009).

A resistência tem que ser confirmada laboratorialmente e caso se verifique a resistência, o facto não significa que em infeções futuras a resistência se mantenha (Zuckerman and al, 2009).

Como complemento da terapia da infeção por HSV, e se o caso o permitir, também pode ser reduzido o grau de imunossupressão (Zuckerman and al, 2009).

Como a exacerbação deste tipo de infeção é dependente do grau de imunossupressão, é conveniente que, assim que possível, o grau de imunossupressão seja revisto e reduzido, até mesmo para complemento do tratamento de infeções mais severas se o caso o permitir, ou desenvolver vacinas que protejam os hospedeiros destes patogénicos (Zuckerman and al, 2009).

### 2.5.5.Candidíase

Os doentes imunodeprimidos são particularmente suscetíveis a infecções fúngicas, sendo que as infecções por *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* são as mais frequentes, responsáveis por 80% dos casos (Dictar, Maiolo, Alexander, Jacob & Verón, 2000).

*Candida spp.* são agentes fúngicos que fazem parte da flora microbiana normal da cavidade oral dos seres humanos, mas mediante certas condições, podem vir a tornar-se patogénicas e provocar infecções oportunistas a que se dá o nome de candidíases (Bagtzogou, Dwivedi, Ioannidou & Shagman, 2009; García et al, 2005; Silva-Rocha, Lemos, Svidizisnki, Millan & Chaves, 2014).

Candidíase tem causa multifatorial, fatores esses que podem ser de ordem local ou sistémica (García et al, 2005).

A infeção por *Cândida spp.* atinge a cavidade oral mas não se extingue nesta, podendo infetar também qualquer outro órgão ou tecido (Pintor, Hernández, Arriba & Andrés, 2013).

Exemplos de condições que podem permitir a proliferação destas espécies de forma a provocar infecções são grau e duração de imunossupressão, episódios de rejeição de transplantes, idade (a faixa etária mais afetada compreende-se entre os 35 e 64 anos), uso frequente de antibióticos de amplo espectro, nutrição deficiente, infeção por CMV, insuficiência renal, doentes com patologias graves e uso de próteses nomeadamente as superiores, xerostomia, uso de diuréticos e hábitos de consumo de tabaco e álcool (García et al, 2005; Guggenheimer et al, 2007 Silva-Rocha, Lemos, Svidizisnki, Millan & Chaves, 2014; Silveira & Kusne, 2013).

A Diabetes Mellitus, perda de integridade das estruturas orais e infeção do HSV são também apontadas como fatores de risco para desenvolver a infeção (Pintor et al, 2013).

Nos doentes transplantados, a Candidíase é a infeção fúngica oral mais comum, especialmente ao longo dos primeiros três meses que segue o transplante, com uma prevalência sensivelmente compreendida entre 9-47% em recetores de rim. (Silva-Rocha et al, 2014; Silveira & Kusne, 2013). A frequência desta infeção justifica-se porque, para além das patologias diversas que o doente é portador, a resposta imune específica, importante para a supressão do microorganismo, encontra-se debilitada pelos fármacos imunodepressores (Silva-Rocha et al, 2014).

Para que as espécies se tornem patogénicas é necessário que ocorram algumas alterações tais como diminuição da eficácia imunitária do hospedeiro, morfogénese do fungo, adesão do mesmo a células epiteliais e endoteliais e desenvolvimento de biofilmes são exemplos (Silva-Rocha et al, 2014).

O diagnóstico oral de candidíase pode ser feito a partir da avaliação de achados clínicos, bem como por cultura de amostras de saliva ou de amostras retiradas de lesões encontradas na cavidade oral coletadas através de uma citologia exfoliativa (García et al, 2005; Silva-Rocha et al, 2014).

A infeção pode apresentar-se de diversas formas clínicas, tais como candidíase pseudomembranosa, candidíase eritematosa, candidíase hiperplásica, quelite angular, acompanhada de glossite atrófica ou romboidiana (García et al, 2005; Nappalli & Lingappa, 2015).

As lesões por esta infeção podem apresentar-se como placas brancas pseudomembranosas (candidíase pseudomembranosa) ou lesões eritematosas difusas, acompanhadas por dor e sensação de boca queimada (Treister et al, 2012).

*Candida albicans* é a espécie do género *Candida spp.* que parece ser a principal responsável por esta patologia em cerca de 50% e a mais virulenta também (Nappalli & Lingappa, 2015; Silva- Rocha et al, 2014; Silveira & Kusne, 2013). Ainda assim não é a única. Existem outras também bastante populares como *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ou *C dubliniensis* (Fabuel et al, 2011; Silva-Rocha et al, 2014).

A candidíase pode ser provocada por apenas um tipo de isolado do género *Candida spp.* mas também pode ser por infeção concomitante de duas ou mais espécies deste género patogénico (Silva-Rocha et al, 2014).

Segundo García *et al* (2005), a forma clinica mais prevalente em recetores de rim é, por ordem decrescente, a candidíase eritematosa, pseudomembranosa e hiperplásica.

Os recetores apresentam também um elevado risco de contrair aspergilose, pelo que a terapia profilática devem contemplar a prevenção de ambas as infeções fúngicas, especialmente em transplantados hepáticos e cardíacos (Silveira & Kusne, 2013).

A aspergilose é uma infeção fúngica da responsabilidade de patogénicos do género *Aspergillus spp.* que se contrai por inspiração de partículas fúngicas e não é contagiosa. As manifestações da doença assemelham-se às da tuberculose e por isso é também conhecida por pseudotuberculose micótica, e afeta sobretudo o sistema

respiratório, mas também SNC, sistema cardiovascular, pele e olhos (Amorim, Amorim, Oliveira & Oliveira, 2004).

A prevenção e o tratamento precoce desta patologia é fundamental para evitar a progressão da infecção para outros órgãos e estruturas (Silveira & Kusne, 2013).

Para a prevenção da infecção pode administrar-se Nistatina em suspensão de 5ml ou formulações lipídicas e ainda Anfotericina B, em formulação lipídica, 3-5mg/Kg/dia (Nappalli & Lingappa, 2015).

O Fluconazol também pode ser administrado no âmbito da prevenção em pacientes com risco elevado com uma dosagem de 400mg/dia (Silveira & Kusne, 2013).

A terapia preventiva deve ser aplicada a seguir ao transplante por um período mínimo de 4 semanas (Silveira & Kusne, 2013).

A motivação para uma correta higiene oral é também uma forma de controlar e evitar a doença, visto que acumulação de placa, desenvolvimento de bactérias cariogénicas ou precursoras de doença periodontal e a degradação da saúde oral são também eles fatores que ajudam a criar condições para a invasão por espécies fúngicas (Pintor et al, 2013).

Para tratamento da infecção há que considerar a infecção mas não esquecer ainda as lesões que esta pode já ter provocado, bem como a exposição a agentes antifúngicos da família do Fluconazol nos últimos três meses (Nappalli & Lingappa, 2015; Silveira & Kusne, 2013).

O tratamento da infecção é feito com recurso a Fluconazol, 200-400mg, via oral, 1 vez por dia, durante 2 semana e a dose pediátrica é de 3-6mg/Kg/dia, duas vezes por semana (Silveira & Kusne 2013).

Formulações lipídicas de Anfotericina B também podem ser usadas para tratamento da infecção instalada com a dosagem profilática (Silveira & Kusne, 2013).

Se houver lesões instaladas, administrar Fluconazol, 400mg , via oral, 1 vez por dia durante 1-2 semanas (Nappalli & Lingappa, 2015).

Espécies de *Candida spp.* como *C. glabrata* e *C. krusei* podem ser resistentes ao Fluconazol (Nappalli & Lingappa, 2015).

Em caso de resistência ou exposição recente ao Fluconazol, pode ser usado Voriconazol (400mg, 2x/dia) ou Caspofungina que é uma equinocandina (administração .I.V., 50mg/dia) à qual todas as espécies são suscetíveis. Além disso, o efeito da Casponfungina é rápido e este fármaco está pouco associado a interações com outros medicamentos (Nappalli & Lingappa, 2015; Silveira & Kusne, 2013).



O Voriconazol também pode ser administrado com uma dosagem de 200mg, 2x/dia após terapia inicial com Caspofungina (Silveira & Kusne, 2013).

Alguns antifúngicos como o Fluconazol apresentam interação medicamentosa com imunossuppressores inibidores da calcineurina, podem provocar depressão medular e alterações gastrointestinais. Assim, sempre que há necessidade de prescrever estes antifúngicos, o doente tem que ser devidamente acompanhado e a dose do imunossupressor reduzida caso haja necessidade (Silveira & Kusne, 2013).

Apesar da possibilidade de resistências e dos efeitos colaterais do Fluconazol, é o antifúngico de primeira linha para candidíases leves a moderadas (Silveira & Kusne, 2013).

Em caso de infecção severa ou de risco de contração elevado, o antifúngico de eleição passa a ser a Caspofungina (Silveira & Kusne, 2013).

Como a administração da Caspofungina é intravenosa, após um período de administração, a equinocandida pode então ser substituída pelo Fluconazol (Silveira & Kusne, 2013).

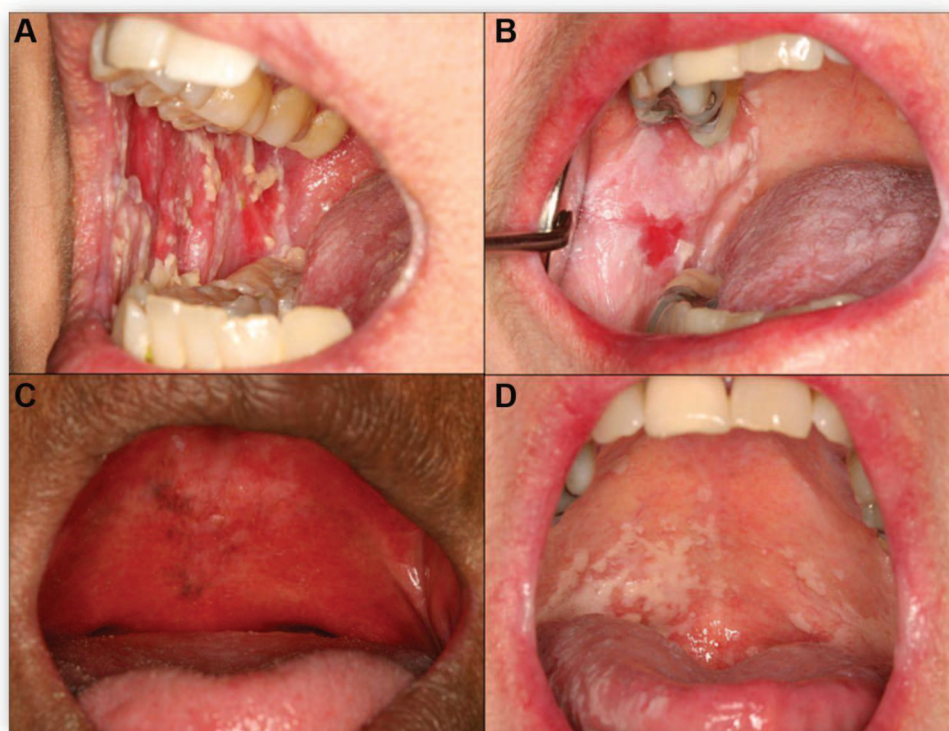


Figura 6. Candidiase oral (A) Candidiase pseudomembranosa. (B) Candidiase pseudomembranosa (C) Candidiase eritematosa (D) Candidiase pseudomembranosa atípica (Treister, 2012)



### 2.5.6. Hiperplasia Gengival

A hiperplasia gengival está associada ao uso de alguns imunossupressores, sendo mais significativo quando o imunossupressor em questão é a CsA e o aumento do volume gengival é dose dependente (Ghafari, Poorabbas, Takieh, Kargar & Hatami, 2010; Nappalli & Lingappa, 2015). A prevalência de hiperplasia gengival em doentes sob prescrição com CsA situa-se entre os 22% e os 77% (García et al, 2005).

CsA contribui de forma tão vincada para o aumento do volume gengival porque, como efeito colateral do seu mecanismo de ação, desempenha um papel na alteração da proliferação dos fibroblastos presentes na gengiva, promove a retenção dos constituintes da matriz extracelular do tecido conjuntivo desta estrutura, interfere na síntese das proteínas que degradam o colagénio, as collagenases, e ainda altera a capacidade proteolítica dos fibroblastos por alterar a atividade de enzimas lisossômicas que atuam nos fibroblastos gengivais, como as catepsinas B e L, e a transcrição do fator de crescimento transformante  $\beta$ -1 (Nappalli & Lingappa, 2015).



Figura 7. Aumento do volume gengival (Toygar et 2009)

Esta alteração, mais frequente em idades mais jovens, condiciona a eficiência da higiene oral e acaba por aumentar a suscetibilidade para infeções orais, inflamação, doença de cárie e doença periodontal, para além de causar desconforto e dor ao doente, reduzindo significativamente a estética e qualidade de vida do indivíduo afetado (Fabuel et al, 2011; Ghafari et al, 2010). Ao mesmo tempo, a higiene oral deficiente e

insuficiente e acumulação de placa bacteriana é um fator de risco comprovado para desenvolver a hiperplasia (Cerveró et al, 2008).

O crescimento gengival tem sido relatado em pacientes que tomam CsA por períodos superiores a 3 meses e as crianças parecem ser mais vulneráveis que os adultos (Nappalli & Lingappa, 2015; NIH Publication, 2016).

Para além da CsA, existem outros imunossupressores que podem ter este efeito, nomeadamente Tacrolimus e Sirolimus embora de forma menos exacerbada e com uma incidência muito inferior, podendo ser considerados alternativas à Ciclosporina (Nappalli & Lingappa, 2015).

Acrescentando aos já referidos, Azatioprina e Prednisolona são outros que também podem induzir a proliferação gengival (Nappalli & Lingappa, 2015).

A associação de bloqueadores de canais de cálcio a fármacos imunossupressores que contribuem para a hiperplasia gengival pode agravar a situação (Ghafari et al, 2010).

As zonas mais afetadas são as zonas anteriores e vestibulares dos maxilares, sobretudo da mandíbula (García et al, 2005; Nappalli & Lingappa, 2015).

Existem 3 graus para classificar a hiperplasia gengival: G0 – sem aumento gengival; G1 – aumento gengival que atinge a papila interdentária; G2 – aumento gengival até metade da coroa; G3 – aumento gengival que cobre mais de 2/3 da área coronária (Gaspar et al, 2015).

Para tratamento da hiperplasia gengival, pode ser prescrita Azitromicida, 500mg/dia, que atua impedindo a proliferação de células conjuntivas como fibroblastos e génese de colagénio (Nappalli & Lingappa, 2015).

A gengivectomia é uma técnica cirúrgica que também pode ser usada para remover o tecido gengival em excesso, associada a um reforço da higiene oral que é uma forma importante e insubstituível para reduzir o risco e controlar esta alteração (Ghafari et al, 2010; NIH Publication, 2016; Zuckerman and al, 2009).



Figura 8. Aumento do volume gengival e má higiene oral (Rojas et al, 2012)

Segundo Yuan & Woo (2015), os mesmos mecanismos celulares que estão na gênese da hiperplasia gengival podem ocorrer também na mucosa oral e língua, onde se formam tumores fibrosos.

O Síndrome de Alport (SA) é uma patologia que sinergicamente com CsA contribui para defeitos e aumento do tecido gengival. SA é uma doença hereditária que combina problemas renais com surdez, déficit da acuidade visual e alterações na síntese e estrutura do colagénio que é um constituinte gengival (Toygar, Totgar, Guzeldemir, Cilasun, Nacar & Bal, 2009).



Figura 9. Hiperplasia fibrovascular da língua (Yuan & Woo, 2015)

### 2.5.7. Mucosite

Mucosites orais são lesões na mucosa com manifestações clínicas que podem ir da inflamação à ulceração. Esta patologia caracteriza-se ainda por perda de paladar, dor, sensibilidade, produção de muco espesso, dificuldades fonéticas, mastigação e deglutição (Nappalli & Lingappa, 2015).

A mucosite é um dos efeitos dos tratamentos mieloablativos, comuns em pacientes que recebem transplantes de medula óssea, com uma incidência de 75-100% (Nappalli & Lingappa, 2015).

Este transtorno pode ainda ser provocado por GVHD e por fármacos citotóxicos que servem para prevenir e tratar a mesma, uma vez que a sua forma de atuação implica uma diminuição da capacidade regenerativa das mucosas e por isso aumentam também a suscetibilidade para inflamações e infeções (Nappalli & Lingappa, 2015).

As mucosites afetam sobretudo lábios e mucosas não queratinizadas como a língua, pavimento oral e palato mole (Nappalli & Lingappa, 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as mucosites dividem-se em quatro fases: 1 – caracterizada por dor acompanhada ou não por eritema; 2 – caracterizada por dor, eritema e ulceração; 3 – caracterizada por dor, eritema extenso, ulceração, dificuldades em engolir alimentos sólidos duros; e 4 – que consiste numa mucosite extensa e a nutrição oral mostra-se bastante difícil ou mesmo impossível (Nappalli & Lingappa, 2015).

A morbilidade obedece a um percurso de resolução composto por 5 etapas que se prolongam por um período que pode ir dos 14 aos 18 dias. A mucosite começa por se desenvolver graças a espécies reativas de oxigénio que agridem a mucosa oral. Em resposta, verifica-se a atuação de citocinas pró inflamatórias. Em terceiro lugar, observa-se uma progressão da lesão por amplificação dos sinais mediados por essas citocinas. Como consequência, formam-se lesões que podem ir do eritema à ulceração. Por último, dá-se a proliferação epitelial com regeneração das agressões (Nappalli & Lingappa, 2015).

O tratamento desta condição é essencialmente paliativo, com controlo da dor, xerostomia e hemorragias, suporte nutricional e higiene/desinfecção oral. Pode ainda ser administrada uma fórmula de queratinócitos e fatores de crescimento a 60µg/Kg/dia que dá pelo nome de Palifermin que ajuda a reduzir a incidência, severidade e duração da

patologia e é para ser administrada 3 dias antes e após da cirurgia para transplante (Nappalli & Lingappa, 2015).

A terapia a laser de baixo nível também pode ser uma solução na redução da agressividade dos graus 3 e 4 da mucosite (Nappalli & Lingappa, 2015).

A própria terapia com imunossupressores pode apresentar como efeito colateral a formação de úlceras afetosas na mucosa oral. Também condicionamentos quimioterapêuticos podem ser causadores deste tipo de manifestação (Yuan & Woo, 2015).



Figura 10. Mucosite e ulceração disseminada (Tong, 2009)



Figura 11. Mucosite ulcerativa (Yuan & Woo, 2015)

#### 2.5.8. Doença do Enxerto contra Hospedeiro

A doença do enxerto contra o hospedeiro acontece porque as células T imunocompetentes do recetor identificam o tecido enxertado como um corpo estranho, atacando-o. Como o sistema imune do hospedeiro encontra-se suprimido, perde a capacidade de rejeitar o enxerto, criando as condições para o desenvolvimento da doença (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015).

Esta condição é mais frequente em recetores de medula óssea, ocorrendo entre 40%-70% dos pacientes, contudo não pode ser ignorada em recetores de órgãos sólidos (Arosa et al, 2012).

A doença pode ser classificada como aguda (aGVHD) ou crónica (cGVHD). Esta classificação não se relaciona somente com o período que decorre entre a cirurgia e o início da condição patológica, mas sim com as características histológicas observáveis (Nappalli & Lingappa, 2015).

Na aGVHD ocorre destruição de células epiteliais da pele e trato digestivo. A cGVHD caracteriza-se por atrofia e fibrose do enxerto, provocando disfunção no mesmo. (Arosa et al, 2012) A cGVHD afeta cerca de 60-80% dos recetores de células hematopoiéticas (Aleixo & Amorim, 2010).

Esta patologia que afeta o tecido conjuntivo caracteriza-se por manifestações características de imunodeficiência e autoimunidade com alterações e morbilidades sistémicas no fígado, aparelho gastrointestinal e pele e a esmagadora maioria dos pacientes que acabam por desenvolver GVHD apresentam também repercussões a nível oral em 80% dos casos (Nappalli & Lingappa, 2015; Noguchi et al, 2010; Petersen et al, 2015; Zuckerman and al, 2009).

O mecanismo que assemelha a GVHD a uma doença autoimune acredita-se que tenha por base uma perda da capacidade de distinção do próprio do não próprio por parte das células T, levando à produção de mais células imunitárias que acabam por atingir também as células do próprio organismo (Aleixo & Amorim, 2010).

A cavidade oral chega mesmo a poder ser o único local acessível com manifestações desta condição (Petersen et al, 2015).

Assim, é fundamental que o doente seja acompanhado por uma equipa de profissionais de saúde oral de forma a tornar possível o despiste precoce de GVHD, que



é frequentemente responsável por morbidades, podendo muitas vezes culminar na morte (Petersen et al, 2015).

O diagnóstico da doença é feito cruzando uma história clínica detalhada e achados clínicos observados no doente (Treister et al, 2012).

GVHD afeta três estruturas: a mucosa, tecidos periorais e musculo-esqueléticos e glândulas salivares (NIH Publication, 2016).

Das lesões nas mucosas destacam-se as lesões liquenoides reticulares e papudas, lesões da língua em forma de placas, alterações da estrutura das papilas gustativas, leucoplasia hiperqueratósica; candidíase e quelite angular; atrofia das mucosas, inflamação e eritema (Araújo et al, 2014; Nappalli & Lingappa, 2015; NIH Publication, 2016). Embora menos frequente, também podem aparecer úlceras cobertas por uma pseudomembrana com coloração que varia entre o cinza e o amarelado, com um alo eritematoso, e afetam o palato mole e dorso da língua (Nappalli & Lingappa, 2015).

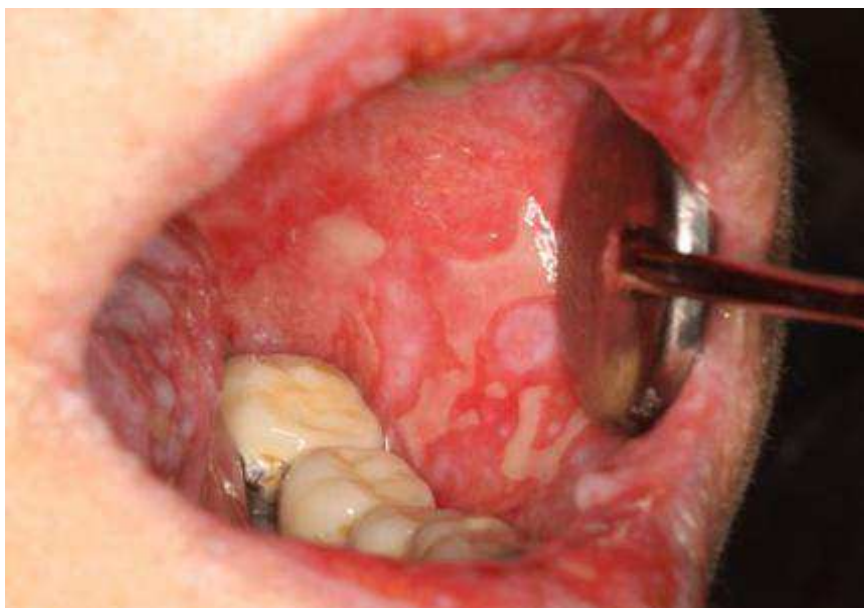


Figura 12. Ulceração multifocal e eritema na mucosa oral como manifestação de cGVHD (Treister et al, 2012)

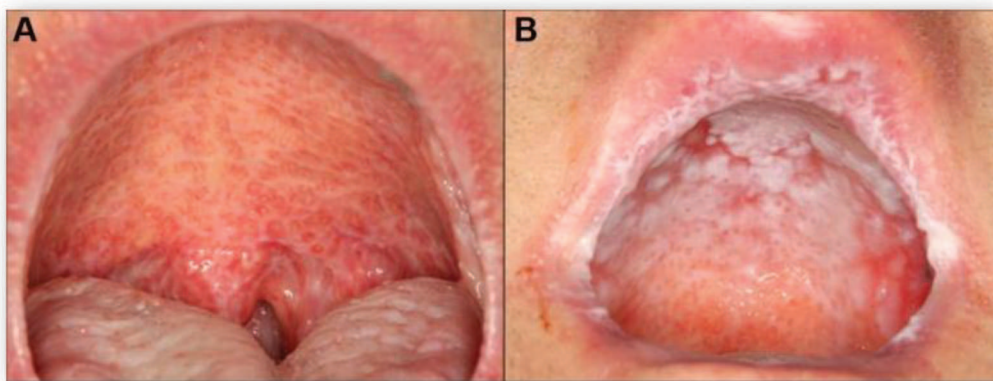


Figura 13. Manifestações de GVHD (A) Lesões reticulares consequentes de GVHD no palato (B) Lesões hiperqueratósicas no palato e lábios associada a eritema e ulceração (Treister et al, 2012)

A afetação dos ductos por fibrose relaciona-se com xerostomia, formação de mucocelos no palato e lábios, inflamação e infecções (Nappalli & Lingappa, 2015).

As alterações musculo-esqueléticas consistem na perda muscular, câibras, perda de mobilidade articular e fibrose esclerótica do tecido perioral com diminuição da abertura e boca, dificuldades de mastigação, nutrição, fonação, função e ainda potencia o desenvolvimento de candidíase, quelite angular e outras infecções (Nappalli & Lingappa, 2015; NIH Publication, 2016).

O acompanhamento fisioterapêutico e a cirurgia em zonas fibróticas podem ajudar a atenuar as morbilidades a patologia esquelética e muscular (Treister et al, 2012).



Figura 14. Esclerose orofacial (A) Formação de tecido fibrótico na mucosa com limitação de abertura (B) fibrose miofacial com limitação de abertura (Treister et al, 2012)



Adicionalmente às condições anteriormente referidas, é ainda de sobressair a cárie rampante e diminuição das imunoglobulinas salivares (Nappalli & Lingappa, 2015).

O paciente sente também sensibilidade e dores associadas, disfagia, sensação de boca queimada e como vai ter dificuldades em se alimentar, a GVHD é muitas vezes acompanhada por deficiências nutricionais (Petersen et al, 2015).

Esta condição está também muitas vezes associada ao desenvolvimento de neoplasias secundárias que envolvem as zonas da cabeça e pescoço (Araújo et al, 2014).

Esta patologia faz diagnóstico diferencial com carcinoma espinocelular e outras lesões malignas, lúpus eritematoso, Síndrome de Sjogren (SS) e líquen plano, por isso a biópsia é necessária para confirmar um diagnóstico (Petersen et al, 2015; Zuckerman and al, 2009). Em caso de GVHD a biópsia identificará um epitélio atrofiado, fendas subepiteliais, corpos celulares em apoptose, hiperqueratose, degeneração da camada basal, fibrose da lamina própria e edema intraepitelial com infiltração linfocitária (Petersen et al, 2015).

O tratamento de GVHD deve integrar a equipa multidisciplinar e caso o despiste do caso seja feito pelo médico dentista, o médico que segue o doente tem que ser informado que a patologia está a progredir (NIH Publication, 2016).

O tratamento deve contemplar um acompanhamento paliativo para os efeitos colaterais da doença. Para ajudar a controlar a dor e sensibilidade, podem ser prescritos anestésicos destinados ao efeito como lidocaína em gel a 2% (Nappalli & Lingappa, 2015).

Para tratamento da doença propriamente dita e das condições que lhe são associadas são prescritos imunossupressores e corticoides com formulação tópica em bochechos ou pomadas como os bochechos de corticosteroides, Azatioprina tópica, soluções de Dexametasona (0.5mg/0.5ml), soluções de Budesonida (3mg/10ml), soluções de Tacrolimus a 0.1% ou em pomada para lesões labiais, e géis de alta potencia para terapia local como Fluocinonide a 0.05% e Clobetasol a 0.05% (Arosa et al, 2012; Nappalli & Lingappa, 2015; NIH Publication, 2016; Zuckerman and al, 2009).

Para tratamento de úlceras, também se recorre à administração intralesional ou sistémica de corticosteroides (Nappalli & Lingappa, 2015; Zuckerman and al, 2009).

O uso de agentes imunossupressores tópicos pode contudo aumentar o risco de desenvolver infeções na mucosa oral, nomeadamente candidíase (Treister et al, 2012).

O tratamento com luz ultravioleta A é também uma possibilidade, pré condicionado 1h antes com Psoraleno (0.03mg/Kg) (Nappalli & Lingappa, 2015).

Se a doença já se encontrar disseminada por outras zonas e órgãos, o tratamento é feito à base de imunossuppressores sistémicos (Petersen et al, 2015).

Como a integridade das mucosas é afetada, há maior predisposição para desenvolver infeções bacterianas secundárias. Para tratamento das mesmas, podem ser prescritas soluções de tetraciclina em que o pó de uma cápsula é dissolvido em 10-20cl de água que deve permanecer na boca durante 1-2min (Zuckerman and al, 2009).



Figura 15. Manifestações mucosas de GVHD (A) Lesões liquenoides no dorso da língua. (B) Estrias hiperqueratósicas no bordo lateral da língua. (C) Eritema e placas liquenoides no ventre da língua. (D) Eritema que envolve o dorso da língua e lábios (Treister et al, 2012)



Figura 16. Lesões de GVHD no ventre e lateral da língua (Petersen et al, 2015)

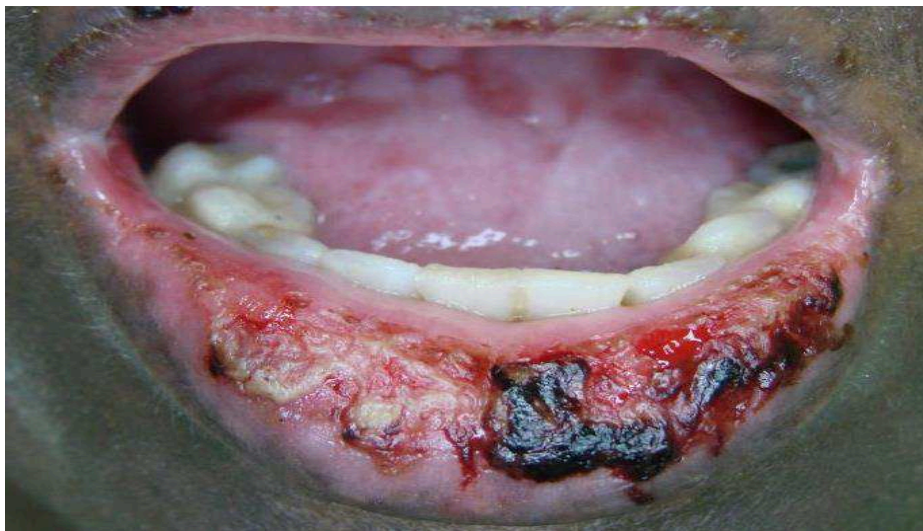


Figura 17. Lesões ulceradas no lábio por GVHD (Petersen et al, 2015)

#### 2.5.9. Alterações Salivares: Xerostomia e Hipossalialia

As alterações salivares limitam o bem-estar e qualidade de vida dos indivíduos, por serem responsáveis por dificuldades na fala, deglutição, nutrição e diminuição do paladar. Muitos pacientes descrevem ainda sensação de língua queimada, apresentando o dorso da língua com alterações características desta condição como língua fissurada ou língua geográfica. Relaciona-se ainda com alterações da flora oral e cria condições para que os microorganismos proliferem, aumentando o risco para contrair infeções como candidíase, alteração da integridades das estruturas orais como mucosite e lesões ulceradas, reter de placa bacteriana por condicionamento do wash out oral, relacionada com o desenvolvimento de doença de cárie e doença periodontal (Pupo, Bussoloti, Liquidato & Korn, 2002).

As alterações salivares podem ainda causar infeção nas próprias glândulas produtoras de saliva, infeção essa a que se dá o nome de Sialoadenite, caracterizada por dor, inchaço das glândulas, alteração do parênquima das mesmas, obstrução dos ductos, inflamação e até necrose, que acaba por agravar ainda mais a xerostomia (Sreebny, 1986).

A xerostomia é uma condição subjetiva descrita pelos pacientes como sensação de boca seca ao passo que a hipossalialia é uma condição mensurável em que se regista efetivamente uma diminuição da saliva produzida (Longman, Higham, Bucknall & Edgar, 1997; Pupo et al, 2002).

Normalmente, o doente apresenta queixas de boca seca quando a diminuição salivar é mais acentuada ao passo que a hipossalialia poder ser diagnosticada sem que o paciente apresente queixas (Sreebny, 1986).

A xerostomia, pode não ser propriamente justificada pela diminuição da quantidade de saliva produzida, mas também pela alteração da qualidade da mesma (mais viscosa e de tom amarelado/acastanhado) (Sreebny, 1986).

Esta condição é de etiologia multifatorial e normalmente enquadra-se numa condição sistémica, sendo muitas vezes, mais um efeito do estado geral da saúde do doente, que pode advir das patologias base como SS, patologia renal, stresse e depressão, tratamentos com recurso a radiação, entre outros (Pupo et al, 2002).

Para além das patologias associadas, outros fatores podem contribuir para a instalação ou agravamento desta condição, nomeadamente a quantidade e tipo de

medicação que o doente segue, desidratação, idade (mais frequente com o avançar da idade), género (sobretudo no sexo feminino e depois da menopausa) bem como alguns hábitos como tabagismo (Pupo et al, 2002).

Os fármacos que mais contribuem para esta alteração são os fármacos imunossuppressores, antimicrobianos, anti-hipertensores, diuréticos, opioides e corticosteroides, largamente prescritos a estes pacientes (Nappalli & Lingappa, 2015; Sreebny, 1986).

A xerostomia é frequentemente sentida por doentes transplantados sendo mais prevalente em transplantados renais, no entanto, transplantados de medula óssea também são fortemente afetados por alterações salivares, mesmo antes de HSCT devido aos procedimentos mieloablativos que afetam as glândulas salivares, sintomas que se prolongam até seis meses após o transplante (Nappalli & Lingappa, 2015).

O tratamento da xerostomia e hipossalialia passa pelo controlo dos sintomas e da doença associada e tratamento das sequelas associadas (Pupo et al, 2002).

Na perspetiva de controlar os sintomas desta alteração uma hidratação abundante é aconselhada (Nappalli & Lingappa, 2015).

Podem ser prescritos ainda substitutos os estimulantes salivares (Nappalli & Lingappa, 2015).

Os substitutos salivares são prescritos caso não haja produção de saliva. Se as glândulas salivares estiverem funcionais mas a produção não for suficiente ou se o doente continuar com queixas recorre-se a um estimulante salivar. Só se prescreve um estimulante se uma parte da glândula estiver funcional. Os estimulantes salivares podem ser do tipo tópico ou sistémico (Pupo et al, 2002).

Doentes com problemas pulmonares não devem fazer este tipo de prescrições porque as mesmas não atuam apenas a nível oral, e por isso podem também aumentar as excreções pulmonares (Treister et al, 2012).

É exemplo de um estimulante salivar a Pilocarpina (5mg, 3x/dia, durante 8 semanas). Se o paciente não responder ou caso seja necessário, a dose pode ser prolongada, aumentada até 10mg ou substituído o agente estimulante por Cevimeline (30mg, 3x/dia) (Nappalli & Lingappa, 2015; Treister et al, 2012).

Como substituto salivar é prescrita saliva artificial (Pupo et al, 2002).

O resultado deste tipo de prescrições pode demorar algum tempo a surgir, pelo que o doente deve ser informado do facto para que não desista da toma destes agentes (Treister et al, 2012).

O consumo de pastilhas e doces sem açúcar também pode ajudar na produção salivar (Treister et al, 2012).

Para saber que grupo de fármacos é indicado em cada situação e para conseguirmos perceber a gravidade da doença, deve ser feito um teste para avaliação do fluxo salivar, avaliação esta que se chama sialometria e com a qual se pode medir o fluxo salivar total ou parcial, isto é, seletivamente, discriminando a quantidade de saliva produzida pelas glândulas menor e maior individualmente. A quantificação do fluxo total é a mais utilizada e mais fácil de aplicar (Pupo et al, 2002).

Para quantificar a secreção exclusivamente das glândulas menor, pode ser usado papel de celulose que é colocado na superfície das mucosas. Na quantificação seletiva da produção das glândulas maior, são usados coletores de saliva e posicionados à saída dos canais excretores de cada uma (Pupo et al, 2002).

Esta avaliação pode ser feita com e sem estimulação (Pupo et al, 2002).

Na medição sem estimulação, o paciente é solicitado a deixar verter a saliva que se vai acumulando no pavimento da boca sem fazer qualquer esforço para a produzir (Sreebny, 1986).

Os resultados tabulados como normais para avaliação do fluxo total não estimulado encontra-se entre 0.3 a 0.5ml/min (Sreebny, 1986).

Respeitando à saliva produzida pela glândula parótida e sublingual/submandibular estes valores aproximam-se de 0.04ml/min e 0.15ml/min, respetivamente (Sreebny, 1986).

Na medição da saliva estimulada, o paciente vai vertendo da mesma maneira a saliva que vai sendo acumulada no pavimento da boca mas desta vez a sua produção é facilitada por um estimulante providenciado ao paciente. Esses estimulantes podem ser mecânicos (pastilhas de parafina) ou gustativos (ácido cítrico). O ácido cítrico a 2% pode ser aplicado com um cotonete no dorso da língua a cada 30 segundos com a 2.5% em forma de suspensão de 20ml durante 1min antes do teste (Sreebny, 1986).

Na saliva estimulada, espera-se que o paciente, em situação normal consiga produzir valores mínimos de 1-3ml/min na contabilização da saliva total. Em situação não patológica a glândula parótida produz cerca de 0.7ml/min. e a sublingual/submandibular conjuntamente produzem valores não inferiores a 0.6ml/min. (Sreebny, 1986).

Normalmente a avaliação é volumétrica, e os resultados são expressos em ml/min ou ml/min/gl, no entanto pode ser gravimétrica, apresentando-se o resultado em



mg/min ou mg/min/glândula (no caso de avaliação singular do fluxo de cada glândula). A recolha da saliva decorre ao longo de 5 a 10min. (Sreebny, 1986).

A aplicação do teste deve obedecer a determinadas condições para que os resultados sejam o mais fidedignos possível. É importante que a saliva seja recolhida pelo menos 2h depois do paciente ter feito uma refeição e é conveniente que o doente tenha descansado horas suficientes durante a noite. Já no consultório, o ambiente do teste deve ser calmo e o deve ser dado um tempo de acomodação do indivíduo ao espaço (Sreebny, 1986).

Para além da sialometria, existem outros exames que apesar de não servirem para medir o fluxo salivar, são uteis para avaliar a integridade das glândula e das suas estruturas, nomeadamente sialografia, sialocintigrafia, tomografia computadorizada ou biópsia (Sreebny, 1986).

A obstrução dos ductos salivares pode culminar na formação de mucocelos. Os mucocelos costumam ser assintomáticos e podem ser controlados com recurso a esteroides tópicos. Em alguns casos pode também optar-se por remoção cirúrgica, embora seja frequentemente desnecessário (Treister et al, 2012).



Figura 18. Mucocelo no palato (Treister et al, 2012)

#### 2.5.10. Alterações formação Dentária e Maxilar

O risco de se observarem alterações na gênese dentária e dos maxilares verifica-se em crianças que recebem tratamentos que se relacionam com este tema até aos 12 anos de idade e com maior severidade nas crianças com 3-5anos (Nappalli & Lingappa, 2015).

Estes distúrbios consistem na diminuição do tamanho dos maxilares, coroas e raízes dos dentes, agenesias, alteração da forma das raízes dentárias (raízes cónicas) e hipoplasia da estrutura mineral tanto das raízes como das coroas (Nappalli & Lingappa, 2015).

O crescimento radicular deficiente é uma constante em crianças recetores de HSCT antes dos 10 anos de idade. As agenesias são também um problema frequente, afetando cerca de 62% dos doentes, e atingem sobretudo, por ordem decrescente, os segundos pré molares, segundos molares, primeiros pré molares e incisivos laterais superiores (Nappalli & Lingappa, 2015).

A hipoplasia de esmalte e raízes estende-se até aos 18 anos de idade, com uma severidade inversamente proporcional à idade (Nappalli & Lingappa, 2015).

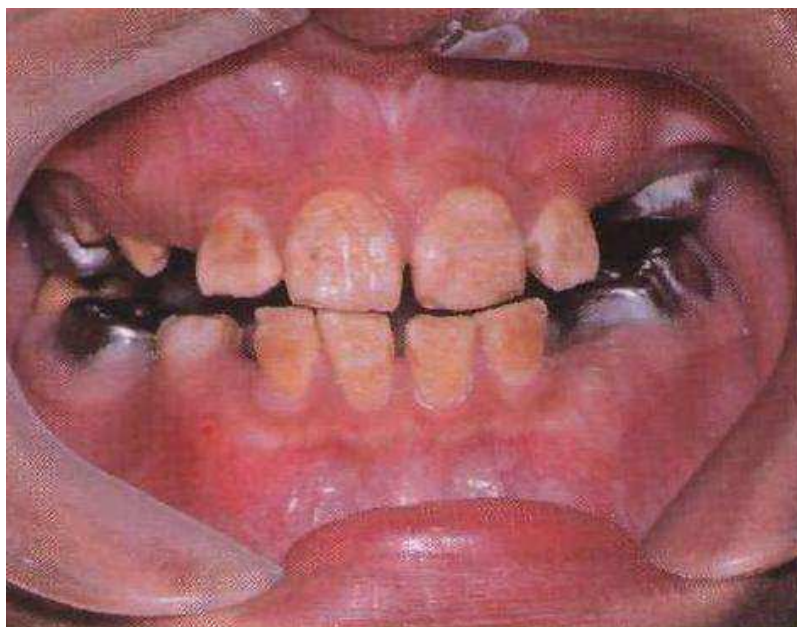


Figura 19. Hipoplasia de esmalte (Regezi et al, 2003)



Na perspectiva de controlar este problema, alguns cuidados são especialmente importantes, como a manutenção de uma boa higiene oral e uma dieta adequada. Podem ser aplicados géis concentrados em fosfato, cálcio e fluoreto que ajudam a compensar a pobre mineralização das coroas, como o gel de fluoreto de sódio a 1.1% (Nappalli & Lingappa, 2015).

#### 2.5.11. Neoplasias Secundárias

As neoplasias malignas secundárias são uma das complicações tardias que podem atingir os doentes imunossuprimidos e atingem estes doentes com uma frequência e agressividade maiores quando comparados com a população em geral (Nappalli & Lingappa, 2015; Pollard et al, 2000).

A imunossupressão aumenta as probabilidades de se desenvolver neoplasias porque diminui a vigília tumoral por parte do sistema imune (Pollard et al, 2000).

A neoplasia secundária tende a aparecer entre 4 a 14 anos após a cirurgia de transplantação (Pollard et al, 2000).

Pollard *et al* (2000) aponta como fatores de risco para o desenvolvimento destas patologias a idade avançada, sexo masculino, raça caucasiana, terapia imunossupressora e grau de imunossupressão, número de episódios de rejeição, quantidade de transplantes e retransplantações, tipo de transplante recebido, história pregressa e história familiar e associação de fatores de risco como exposição à radiação UV e consumo de tabaco e álcool. Acrescenta ainda que à medida que o tempo passa, sobretudo a partir do 63º mês após transplante, o risco para desenvolver neoplasias secundárias também vai crescendo.

A Azatioprina necessita de uma ativação metabólica ao nível dos núcleos celulares através da integração de nucleotídeos análogos na estrutura do DNA, análogos esses que podem provocar mutações e conduzir ao cancro (Chie et al, 2015; O'Donovan et al, 2008).

Assim, a Azatioprina e também o vírus do papiloma humano (HPV) têm um efeito sinérgico com a radiação solar no aumento do risco para desenvolvimento de neoplasias cutâneas e por isso os doentes têm que ser informados para se poderem proteger. A radiação atua alterando o gene p53 que contém informação para sintetizar um supressor tumoral nas células cutâneas. A radiação funciona assim como um imunossupressor local e sistémico, podendo provocar tumores mesmo em áreas não expostas (Pollard et al, 2000).

Para tratamento preventivo do efeito mutagénico da radiação, para além de todas as medidas de prevenção primária que passam pelo uso de protetores solares e barreiras físicas, pode recorrer-se à prescrição de Acitretina Retinoide ou Capecitabina (Chapman, Webster & Wong, 2013).

A presença de patologias associadas como as infecções crônicas, GVHD, estimulação antigénica, má nutrição, anemia de Fanconi, disqueratose congénita, terapias submetidas ao doente antes do transplante (radioterapia, quimioterapia, terapias medicamentosas) são ainda outras condições que podem influenciar para o desenvolvimento de tumores (Nappalli & Lingappa, 2015).

As neoplasias secundárias que surgem podem ser tanto tumores sólidos como hematológicos. Os tumores hematológicos, sobretudo linfomas e leucemias, são mais frequentes em pacientes sujeitos a HSCT (Nappalli & Lingappa, 2015).

Segundo Pollard *et al* (2000), 50.5% das neoplasias malignas aparecem na região da cabeça e pescoço e estão associados a taxas de recorrência maiores e de sobrevivência a longo prazo menores, sendo que 13% delas têm um comportamento agressivo (Nappalli & Lingappa, 2015; Pollard et al, 2000). Entende-se por neoplasia agressiva aquelas que vêm a desenvolver metástases ou são causa direta de morte do indivíduo (Pollard et al, 2000).

Como tal, o médico dentista desempenha um papel crucial no despiste e identificação das lesões que indicam para estas patologias, bem como a sua prevenção através da deteção precoce e correção de fatores predisponentes para esta condição, tanto quanto possível (Hasegawa, Pondo, Rifkind, Messner, Lau & Daly, 2004). Para isso é necessário que esteja a par das características das lesões associadas a estas condições e que tenha o cuidado de fazer uma observação minuciosa de todas as estruturas orais, da cabeça e pescoço em cada consulta (NIH Publication, 2016).

O médico dentista deve procurar por lesões de etiologia duvidosa, desenvolvimentos de massas e placas, úlceras ou escoriações com dificuldade de cicatrização, endurecidas ou necróticas (Treister et al, 2012).

No mercado existem dispositivos que ajudam no diagnóstico da neoplasia oral, como pigmentos com azul de toluidina e aparelhos de fluorescência, no entanto, segundo Treister et al (2012), nenhum é tão eficaz como a observação cuidadosa e direta das estruturas orais sob luz branca.

É ainda conveniente que as consultas sejam regulares e pouco espaçadas para que as lesões que alertam para estas patologias possam ser identificadas numa fase prematura, que poderá fazer a diferença para o sucesso do combate à neoplasia (NIH Publication, 2016).

Para além dos tumores sólidos, os doentes devem ser ainda avaliados quando à possibilidade de desenvolverem linfadenopatia com palpação submandibular e cervical (Treister et al, 2012).

Dos tumores da região da cabeça e do pescoço, 96.4% são de origem cutânea e 3.6% de origem não cutânea. Os tumores cutâneos, além de mais frequentes, tendem ainda a ser mais agressivos que os não cutâneos (Pollard et al, 2000).

As estruturas mais atingidas por neoplasias secundárias na zona da cabeça e pescoço são lábios, bochechas, língua, couro cabeludo, glândulas salivares, pescoço e mucosa oral (Nouguchi et al, 2010; Pollard et al, 2000).

As neoplasias malignas que mais frequentemente atingem a zona da cabeça e pescoço são o Carcinoma das Células Escamosas e Carcinoma Basocelular, ambos tumores cutâneos, e correspondem a cerca de 45.7% das malignidades observadas (Hasegawa et al, 2004).

Atualmente o tratamento de eleição para neoplasias secundárias passa pela eliminação cirúrgica, maioritariamente por técnica incisional seguida de exame histológico, das lesões e recurso a terapêuticas como radio e quimioterapia. Se a opção for viável, também é possível reduzir o grau de imunossupressão para melhor controlar a progressão da doença (Chapman et al, 2013; Treister et al, 2012).

### 2.5.12. Carcinoma das Células Escamosas (SCC)

SCC é uma neoplasia secundária cutânea, sendo uma das que mais afeta as zonas da cabeça e pescoço. Dentro dos tumores que podem afetar a cavidade oral, o SCC é o mais agressivo (Regezi et al, 2003).

Esta neoplasia surge mais frequentemente no lábio, glândulas salivares, garganta, língua, zonas da face e gengiva podendo ainda surgir em zonas de hiperplasia gengival (Araújo et al, 2014; Fabuel et al, 2011; NIH Publication, 2016; Zuckerman and al, 2009).

Apesar de não atingir as glândulas salivares com muita frequência, a mais afetada é a submandibular e depois a parótida, ambas glândulas major (Regezi et al, 2003).

Apresenta-se com lesões cutâneas ulceradas cobertas por um pseudomembrana esbranquiçada, com margens difusas e endurecidas, associadas a dor e envoltas por um alo eritematoso (Noguchi et al, 2010; Regezi et al, 2003).



Figura 20. Carcinoma das células escamosas (Regezi et al, 2003)

São ainda características a atrofia das mucosas e ausência de papilas gustativas, linfonódulos submandibulares e cervicais e limitação da abertura da boca (Araújo et al, 2014).

A neoplasia tem ainda um comportamento destrutivo da zona, afetando as estruturas envolventes (Regezi et al, 2003).



Figura 21. Úlcera de SCC na margem direita da língua (Noguchi et al, 2010)

O diagnóstico de SCC passa por uma biópsia excisional às lesões encontradas, biópsia essa que remove o tecido afetado contemplando uma margem de pelo menos 5mm de tecido envolvente (Noguchi et al, 2010).

Histopatologicamente pode observar-se um epitélio escamoso estriado a partir do qual queratinócitos atípicos invadem as camadas inferiores da derme. À semelhança do Carcinoma Basocelular, observa-se ainda uma alteração das proporções entre os citoplasmas e núcleos, hipercromatismo nuclear, queratinização celular e um elevado número de células em mitose (Noguchi et al, 2010; Regezi et al, 2003).

Para tratamento, recorre-se a terapia com recurso a cirurgia excisional ou terapia com radiação. Uma técnica cirurgia que é frequentemente utilizada nestes casos é a técnica de Mohs, que é uma técnica conservadora dos tecidos envolventes (Regezi et al, 2003).

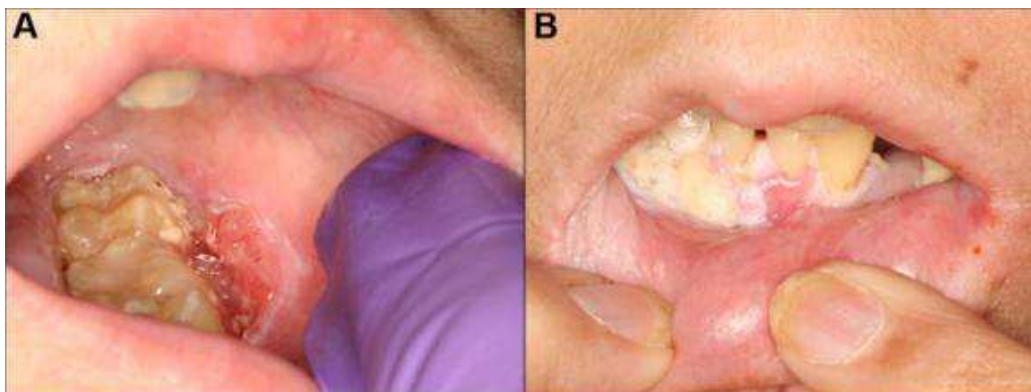


Figura 22. SCC (A) Lesão ulcerada e endurecida removida por biópsia excisional  
(B) recorrência de malignidade (Treister et al, 2012)

### 2.5.13. Carcinoma Basocelular (BCC)

É uma neoplasia secundária cutânea, sendo, a par com SCC, a neoplasia mais frequente na cabeça e pescoço (Regezi et al, 2003).

É proveniente das células basais do tecido cutâneo e atinge a pele e mucosas (Regezi et al, 2003).

Para além de todos os fatores de risco mencionados, o BCC relaciona-se fortemente com a exposição à luz solar e atinge com mais facilidade indivíduos com uma tonalidade de pele clara porque são os menos protegidos contra a radiação UV, sobretudo aqueles que recebem exposições a este tipo de radiação mais prolongadas (Regezi et al, 2003).

Esta neoplasia é apresentada numa fase inicial através de uma lesão eritematosa e escamosa que pode aparentar uma cicatrização. Mais tarde surge através de uma lesão nodular endurecida e ulcerada pigmentada com melanina e percorrida por vasos sanguíneos. O tumor tem um comportamento agressivo e destrutivo para a zona em que se encontra (Regezi et al, 2003).

O tratamento passa por terapia com radiação ou cirúrgica (Regezi et al, 2003).



Figura 23. Manifestações de Carcinoma das Celulas Basais (Regezi et al, 2003)



#### 2.5.14. Melanoma

O melanoma é um tipo de neoplasia cutânea que está associada à exposição solar intensa e frequente. Surge com maior frequência em zonas expostas da pele e em indivíduos com menos melanina, sendo que a existência de lesões no tecido cutâneo também pode contribuir para aumentar o risco de desenvolvimento da neoplasia (Regezi et al, 2003).

A doença começa com a difusão de melanócitos mutados ao longo da epiderme, criando as condições para que mais tarde se inicie um crescimento vertical no qual os melanócitos passam também a invadir as zonas mais profundas da derma (Regezi et al, 2003).

Esta neoplasia afeta também a cavidade oral. Nela podem desenvolver-se dois tipos de melanoma, o melanoma invasivo, com um crescimento progressivo e rápido no sentido da derme, e o melanoma *in situ* que tem um crescimento mais lento e pode demorar anos a invadir as camadas mais profundas do tecido cutâneo. Podem ainda ser identificadas pigmentações orais microscópicas caracterizadas por proliferação de melanócitos atípicos que pode ser entendida como um advento da instalação da neoplasia (Regezi et al, 2003).

Estas lesões, assimétricas, difusas e pigmentadas com tonalidades castanhas, vermelhas, pretas e azúis, são sobretudo encontradas no palato, gengiva e lábio inferior (Regezi et al, 2003).

As manifestações orais de melanoma fazem diagnóstico diferencial com nevus, tatuagens de amálgama, pigmentação natural e Sarcoma de Kaposi (SK). A distinção é feita com base na avaliação das características visuais e mediante biópsia (Regezi et al, 2003).

Para tratamento está indicada cirurgia, quimioterapia e imunoterapia como complemento. Se a remoção cirúrgica não contemplar todo o tecido atípico existe o risco de reincidência da neoplasia no local e metástase distante. Comparativamente às lesões que surgem noutros locais cutâneos, as lesões orais são mais profundas e por isso a doença tem tendência a progredir mais rapidamente (Regezi et al, 2003).

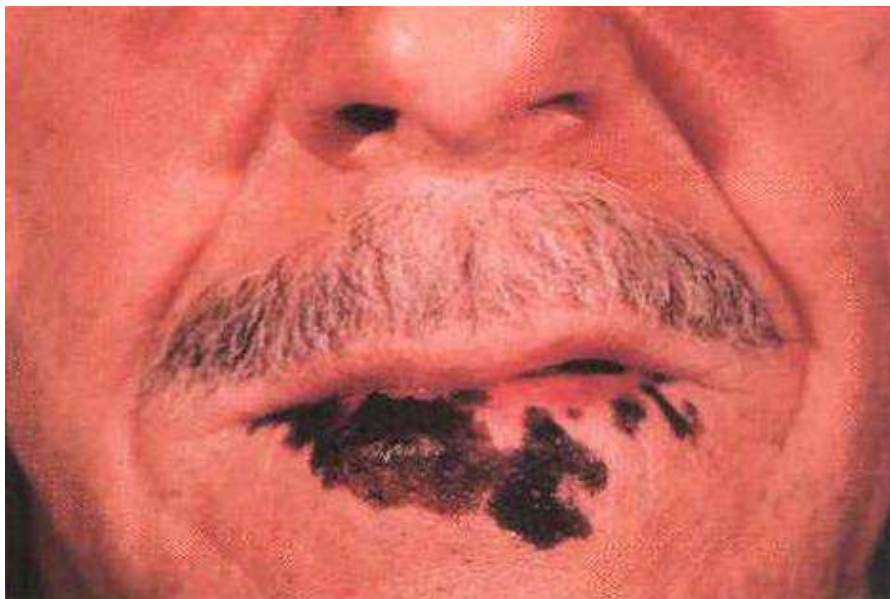


Figura 24. Melanoma *in situ* no lábio inferior (Regezi et al, 2003)

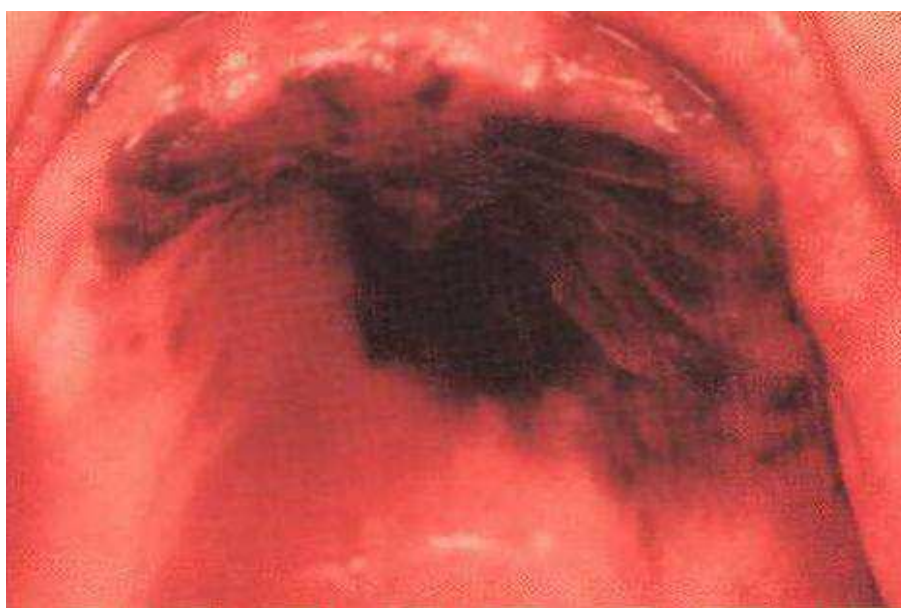


Figura 25. Melanoma invasivo no palato (Regezi et al, 2003)

### 2.5.15. Sarcoma de Kaposi

O Sarkoma de Kaposi é uma neoplasia maligna rara provocada por infecção do vírus VHH-8. (Junqueira et al, 2008). O curso da doença é geralmente agressivo, rápido, de prognóstico reservado e a mesma consiste numa proliferação de células endoteliais com invasão linfocitária que se apresenta através de lesões multifocais lisas, numa primeira fase, ou nodulares com um tom vermelho acastanhado/azulado (Regezi et al, 2003).

Estas lesões são mais frequentes na pele de zonas marginais e cavidade oral, embora possa aparecer em qualquer outro local ou órgão (Regezi et al, 2003).

Na cavidade oral, estas lesões aparecem mais comumente no palato, língua e gengiva, sobretudo em zonas de hiperplasia gengival (Fabuel et al, 2011; Regezi et al, 2003).

O SK cria ainda condições para se associarem outras patologias orais como candidíase, leucoplasia pilosa, doença periodontal e xerostomia (Regezi et al, 2003).

SK faz diagnóstico diferencial com hemangioma, melanoma, granuloma piogénico e angiomatose bacilar (Regezi et al, 2003).

O tratamento passa por radio e quimioterapia. Para lesões visíveis, a cirurgia é indicada. O controlo da imunossupressão também ajuda a controlar a doença (Regezi et al, 2003).



Imagem26. Manifestação do SK na gengiva (Regezi et al, 2003)



Imagem27. Manifestações de SK no pescoço (Regezi et al, 2003)

### 3. CONCLUSÃO

O grupo de doentes a que esta revisão diz respeito são considerados doentes especiais, quer antes quer depois da realização do transplante.

Antes do tratamento, encontram-se numa condição de saúde geral muito debilitada por serem portadores de uma patologia severa, muitas vezes acompanhada de outras, relacionadas ou não, e por isso estão também frequentemente a seguir uma prescrição medicamentosa vasta e complexa, com os seus efeitos colaterais na condição geral do doente.

A transplantação é uma alternativa terapêutica que tem possibilitado a sobrevivência e melhoria da qualidade de vida destes doentes, portadores de doenças severas de prognóstico reservado associadas a órgãos em estado terminal.

Devido aos consecutivos avanços científicos, médicos e tecnológicos, a transplantação tem vindo a ganhar expressão e tem-se provado ser uma terapia de sucesso e por isso são doentes cada vez mais assíduos nos consultórios de Medicina Dentária. No entanto, este tratamento apresenta algumas limitações que são fundamentais superar em que a resistência do sistema imune do indivíduo ao enxerto é a principal.

Para que a terapia com recurso a transplante corresponda ao sucesso esperado, uma etapa significativa é conseguir inibir as respostas do sistema imunitário contra o órgão ou tecido transplantado. Essa inibição tem nome de supressão imunitária e é conseguida à custa dos fármacos imunossuppressores.

Apesar do seu efeito de depressão do sistema imune imprescindível, estes fármacos têm como efeito colateral a debilitação do indivíduo, despromovendo-o dos níveis de resistência eficazes para proteção do organismo. O doente passa a ser um doente imunodeprimido.

Na condição de imunodeprimido, o doente apresenta um risco significativamente aumentado para contrair e desenvolver uma lista de patologias diversas, esquematicamente subdivididas em as infecciosas e não infecciosas, muitas delas com expressão oral.

Neste sentido conclui-se que o médico dentista deve ser parte integrante de uma equipa multidisciplinar que deve acompanhar o doente quer antes quer depois da cirurgia de transplantação. Esta equipa visa responder ao melhor interesse do doente e

providenciar-lhe os tratamentos mais adequados tendo em consideração o estado geral de saúde e necessidades de cada doente, avaliados individualmente.

Assim, deve haver uma relação estreita com o médico que costuma seguir o doente, mantendo-o a par de todo o desenrolar clínico do doente dentro do consultório de Medicina Dentária e de forma a melhor poder acordar planos de tratamentos, prescrições e abordagens clínicas.

O dentista é também responsável pela instrução do doente, nomeadamente na adoção de melhores hábitos de higiene oral, bem como para a cessação de hábitos apelidados como fatores de risco, nomeadamente o consumo de tabaco, álcool e certos alimentos.

Conclui-se portanto que os profissionais de saúde oral, dentistas sobretudo, desempenham um papel fundamental no despiste precoce de patologias, morbilidades e condições que afetam a cavidade oral e devem estar a par das alterações que estes doentes podem expressar para as melhor saberem identificar, diagnosticar, tratar e encaminhar.

#### 4. BIBLIOGRAFIA

Aleixo, J. A. G.; Amorim, C. L. C. G. (2010). O papel dos mediadores inflamatórios na doença do enxerto contra o hospedeiro. *AC&T Científica*, 5(2),

Amorim, D. S.; Amorim, C. D. R.; Oliveira, J. M.; Oliveira, P. C. (2004). Infecções por *Aspergillus* spp: aspetos gerais. *Pulmão RJ*, 3(2), pp.111-118

Araújo, R. L. F.; Lyko, K. F.; Funke, V. A. M.; Pereira, C. C. T. (2014). Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 36(1), pp.65-68  
doi: 10.5581/1516-8484.20140016

Arlaies, M. C.; Eckman, P. (2014). Adult heart transplant: indications and outcomes. *Journal of Thoracic Disease*, 6(8), pp.1120-1128  
Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.44

Arosa, F. A.; Cardoso, E. M.; Pacheco, F. C. (2012). *Fundamentos de imunologia*. Lisboa: Lidel

Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação (2011). Disponível em: <http://pns.dgs.pt/files/2010/11/asst.pdf>, acedido a 11 Jan. 2018

Bagtzoglou, A. D.; Dwivedi, P.; Ioannidou, E.; Shagman, M.; Hull, D.; Burleson, J. (2009). Oral *Candida* infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiology and Immunology*, 24(3), pp.249-254  
Doi: 10.1111/j.1399-302X.2009.00505.x

Cerveró, A. J.; Bagán, J. V.; Soriano, Y. J.; Roda, R. P. (2008). Dental management in renal failure: patients on dialysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(7), pp.419-426

Chapman, J. R.; Webster, A. C.; Wong, G. (2013). Cancer in transplant recipient. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(7),

Chien, S. H; Liu, C.J.; Hong, Y. C.; Teng, C. J.; Hu, Y. W.; Shen, C. C.; ...; Tzeng, C. H. (2015). Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *British Journal of Cancer*, 112(1), pp.177-184  
doi: 10.1038/bjc.2014.523

Crunivel, W. M.; Júnior, D. M.; Araújo, J. A. P.; Catelan, T. T. T.; Souza, A. W. S.; Silva, N. P.; Andrade, L. E. CC. (2010). Sistema imunitário – parte I fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*, 50(4), pp.434-461

Dictar, M.O.; Maiolo, E.; Alexander, B.; Jacob, N.; Verón, M. T. (2000). Mycoses in the transplanted patient. *Medical Mycology*, 38(1), pp.251-258.  
doi: 10.1080/mmy.38.s1.251.258

Eduardo, F. P.; Bezinelli, L. M.; Hamerschlak, N.; Andrade, C. T.; Morelli, L. R.; Corrêa, L. (2011). Oral care in brazilian bone marrow transplant centres. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 33(1), pp.15-20. doi: 10.5581/1516-8484.20110008

Fabuel, L. C.; Esteve, C. G.; Pérez, M. G. S. (2011).Dental management in transplant patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(1), pp.43-52  
doi: 10.4317/jced.3.e43

García, E. R.; Padilla, A. M.; Camacho, M. E. I.; Ramírez, M. A. B. (2005). Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 10(3), pp.196-204



Gaspar, M.; Glavina, A.; Grubisic, K.; Sabol, I.; Busic, M.; Mravak, M. (2015). The Oral Cavity State in Renal Transplant Recipients. *Acta Stomatologica Croatica*, 49(3), pp.204-213. doi: 10.15644/asc49/3/2

Georgakopoulou, E. A.; Achtari, M. D.; Afentoulide, N.; (2011). Dental management of patients before and after renal transplantation. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 13 (4), pp.107-112

Ghafari,A.; Poorabbas, R.; Takieh, N. S.; Kargar, C.; Hatami, S (2010). Gingival enlargement and its risk factors in kidney transplant patients receiving cyclosporine a. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4(1), pp.66-70

Guggenheimer, J.; Eghtesad, B.; Stock, D. (2003). Dental management of the (solid) organ transplant patient. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 95(4), pp.383-389. Doi:10.1067/moe.2003.150

Guggenheimer, J.; Eghtesad, B.; Close, J. M.; Shay, C.; Fung, J. J. (2007). Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transplantation*, 13, pp.280-286. doi: 10.1002/lt.21038

Hasegawa, W.; Pond, G. R.; Rifkind, J. T.; Messner, H. A.; Lau, A.; Daly, A. S. (2004). Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 35, pp.51-55  
doi: 10.1038/sj.bmt.1704706

Júnior, D. M.; Araújo, J. A. P.; Catelan, T. T.T.; Souza, A. W. S.; Cruvinel, W. M.; Andrade, L. E. C.; Silva, N. P. (2010). Sistema imunitário – parte II fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol*, 50(5), 552-580

Junqueira. J. J. M.; Sancho, T. M.; Santos, V. A. (2008). Citomegalovírus: revisão dos aspetos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. *News Lab*

Krasteva, A. (2013). Epstein-Barr virus and cytomegalovirus – two herpes viruses with oral manifestations. *Journal of IMAB*, 19(4), pp359-362

Doi: 10.5272/jimab.2013194.359

Longman, L.; Higham, S.; Bucknall, R.; Edgar W. (1997). Signs and symptoms in patients gland hypofunction. *Postgraduate Medical Journal*, 73(856); pp.93-97

Moura, L. R. R.; Matos, A. C. C.; Silva, A. P. (2015). Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspetos clínicos, manejo e perspectivas. *Einstein*, 13 (1), pp.142-148 doi: 10.1590/S1679-45082015RW3175

Nappalli, D.; Lingappa, A. (2015). Oral manifestations in transplant patients. *Dental Research Journal*, 12(3), pp.199-208.

NIH Publication. (2016). Dental management of the organ or steam cell transplant patient. *National Institute of Dental and Craniofacial Research*, 16(6270). Disponível em <https://www.nidcr.nih.gov/oralhealth/Topics/OrganTransplantationOralHealth/Documents/dental-management-organ-stem-cell-transplant.pdf>. Acedido a 2 Jan.2018

Noguchi, K.; Nakase, M.; Inui, M.; Nakamura, S.; Okumura, K.; Tagawa, T. (2010). A case of tongue chronic graft-versus-host disease after allogeneic heamatopoietic steam cell transplantation. *Australian Dental Journal*, 55(2), pp.200-202 doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01211.x

O'Donovan, P.; Perrett, C. M.; Zhang, X.; Montaner, B.; Xu, Y, Z.; Harwood, C. A.; ...; Karran, P. (2008). Azathioprine and uva light generate mutagenic oxidative dna damage. *Science*, 309(5742), pp.1871-1874 doi: 10.1126/science.1114233

“Organ Donation Statistics.” Organ Donation Statistics: Why Be an Organ Donor?, HRSA. Disponível em [www.organdonor.gov/statistics-stories/statistics.html#glance](http://www.organdonor.gov/statistics-stories/statistics.html#glance). Acedido a 15 Dez.

Petersen, R. C.; Cancino, C. M.; Sasada, I.; Dillenburg, C.; Hellwig, I.; Baumgarten, A.; Scherer, A. P. (2015). Doença do enxerto contra o hospedeiro (dech) e suas manifestações bucais. *Rev. Odontologia (ATO)*, 15(9), pp.563-572

Pfaller, M.A.; Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1); pp.133-163  
doi: 10.1128/CMR.00029-06

Pintor, R. M. L; Hernández, G.; Arriba, L.; Andrés, A.(2013). Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirurgia Bucal*, 18(3), pp.381-387 doi: 10.4317/medoral.18658

Pollard, J. D.; Hanasono, M.; Mikulec, A. A.; Le, Q. T.; Terris, D. J. (2000).Head and neck cancer in cardiothoracic transplant recipients. *Laryngoscope*, 110, pp.1257-1261

Pupo, D. B.; Bussoloti, I.; Liquidato, B. M.; Korn, G. P. (2002). Proposta de um método prático de sialometria. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 68(2), pp.219-222 doi: 10.1590/s0034-72992002000200010

Portaria nº220/2010 de 16 de Abril. Diário da República nº74 – 1ª Série. Ministério da Saúde. Lisboa

Regezi, J. A.; Sciubba, J.J.; Jordan, R. C. K. (2003). *Oral pathology clinical paphology correlations*. 4ª edição. St Louis, Missouri: Saunders

Rojas, G.; Bravo, L.; Cordero, K.; Sepúlveda, L.; Elgueta, L.; Díaz, R. C.; Urzúa, B.; Morales, I. (2012). Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. *Journal of Transplantation*, 2012, pp.1-8 doi: 10.1155/2012/603769

Santos, P.S.S.; Fernandes, K. S.; Gallottini, M. H.C (2012).Assessment and management of oral health in liver transplant candidates. *Journal of Applied Oral Science*, 20(2), pp.241-245 doi: 10.1590/S1678-77572012000200020

Silva-Rocha, W.; Lemos, V.; Svidizisnki, T.; Millan, E.; Chaves, G. (2014). Candida species distribution, genotyping and virulence factors of candida albicans isolated from the oral cavity of kidney transplant recipients of two geographic regions of Brazil. *BMC Oral Health*, 14(1), p.20 doi: 10.1186/1472-6831-14-20

Silveira, F. P.; Kusne, S. (2013). Candida infections diseases community of practice. *American Journal of Transplantation*, 13, pp.120-127  
doi: 10.1111/ajt.12114

Sreebny, L. M. (1986). *The Salivary System*. Florida: CRC Press

Sroussi, H. Y.; Epstein, J. B.; Bensadoun, R. J.; Saunders, D.; Lalla, R. V.; Migliorati, C. A.; ...; Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), pp. 2918-2931 doi: 10.1002/cam4.1221

Tizo, J. M.; Macedo, L. C. (2015). Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. *Revista UNINGÁ Review*, 24 (1), pp.62-70

Tong, A. (2009). Manifestation and management of oral complications in transplant recipients. *Dental Bulletin*, 14(6), pp.17-18

Toygar, H. U.; Toygar, O.; Guzeldemir, E.; Cilasun, U.; Nacar, A.; Bal, N. (2009). Alport syndrome: significance of gingival biopsy in the initial diagnosis and periodontal evaluation after renal transplantation. *Journal of Applied Oral Science*, 17(6), pp.623-629

Treister, N.; Duncan, C.; Cutler, C.; Lehmann, L. (2012). How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood Journal*, 120(17), pp.3407-3418  
doi: 10.1182/blood-2012-05-393389

Yuan, A.; Woo, S. B. (2015). Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Radiology*, 119(1), pp.35-4. doi: 10.1016/j.oooo.2014.09.009

Zuckerman, R.; Wald, A.; Practice, A.S.T Infectious Diseases Community of Practice (2009). Herpes Simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 9(4), pp.104-107 doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02900.x